

Interacciones medicamentosas en pacientes infectados con el VIH: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica

P. Amariles, N. A. Giraldo¹, M. J. Faus²

Departamento de Farmacología y Farmacia Clínica, Facultad de Química Farmacéutica. Grupo de Investigación, Promoción y Prevención Farmacéutica. Universidad de Antioquía. Medellín, Colombia. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica. Universidad de Granada. España. ¹Departamento de Atención Farmacéutica. Grupo de Promoción y Prevención Farmacéutica. Universidad de Antioquía. Medellín, Colombia. Humax Pharmaceutical. Medellín, Colombia. ²Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica. Universidad de Granada. España

Resumen

Objetivo: Sistematizar información sobre interacciones medicamentosas en pacientes con VIH/sida, y verificar la funcionalidad de una propuesta para definir y evaluar la relevancia clínica de las interacciones, especialmente las farmacocinéticas.

Método: Se realizó una revisión en PubMed de artículos publicados en inglés o español, entre enero de 1995 y junio de 2007, sobre interacciones de antirretrovirales en humanos. La estrategia de búsqueda fue: *drug interactions and anti-retroviral agents (or drugs)*, en el título y resumen. La búsqueda fue complementada con la revisión de interacciones de medicamentos utilizados frecuentemente en pacientes con VIH/sida y de referencias de artículos considerados relevantes. Finalmente, se siguió una propuesta para definir y evaluar la relevancia clínica, basada en la probabilidad de ocurrencia y en la gravedad de la interacción.

Resultados: Se identificaron 378 artículos, de los que se pudo acceder al texto completo de 296. Para pacientes con VIH/sida, se desarrolló el tipo y mecanismo de las interacciones; se evaluó y definió la relevancia clínica de las interacciones, con base a una propuesta definida previamente. Entre las interacciones farmacocinéticas de relevancia clínica, cerca de un 80% estuvieron relacionadas con cambios en el aclaramiento sistémico [debidos a la inhibición o a la inducción sistémica de la actividad metabólica del citocromo P-450 3A4 (CYP3A4)]; mientras que un 15% con cambios en la biodisponibilidad [variaciones en el pH gastrointestinal, en el aclamamiento presistémico (mediado por la CYP3A4) o en la actividad de la glicoproteína-P (Gp-P)].

Conclusiones: En los pacientes infectados con el VIH/sida, la mayoría de las interacciones farmacocinéticas de relevancia

clínica se deben a la inhibición o inducción de la actividad metabólica sistémica del hígado.

Palabras clave: Interacciones medicamentosas. Agentes antirretrovirales. VIH/sida. Interacciones farmacocinéticas. Interacciones farmacodinámicas.

Summary

Objective: To systematize information about drug interactions in HIV/AIDS, and to test a proposal to identify and evaluate drug interactions considered clinically relevant highlight those associated to pharmacokinetic mechanism.

Method: We performed a MEDLINE search of the literature published in English and Spanish from January 1995 to June 2007 on antiretroviral drug interactions in humans. Search terms were drug interactions and antiretroviral agents (or drugs) in title/abstract field. So, we searched for clinically relevant drug interactions of specific drugs commonly administered to patients with HIV, and we reviewed references cited in relevant articles. Finally, we followed a proposal to evaluate and use the clinical relevance complemented with a classification based on severity and probability of its occurrence.

Results: A total of 378 articles were achieved, among them we acquire the full text of 296. We presented the type and mechanism of drug interactions in HIV-infected patients. We evaluate and use the clinical relevance of drug interactions. Among pharmacokinetic interactions considered clinically relevant, approximately to 80% was related to changes in systemic clearance [due to induction or inhibition of systemic metabolic activity of cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)]; and 15% with changes in bioavailability [(due to changes in gastrointestinal pH, presystemic metabolism or activity of the glycoprotein -P (Gp-P)].

Conclusions: Among patients with HIV/AIDS, most of the pharmacokinetic interactions of clinical relevance are attributed to inhibition or induction of hepatic systemic metabolic activity, mainly of CYP3A4.

Key words: Drug interactions. Anti-retroviral agents. HIV/AIDS. Pharmacokinetic drug interactions. Pharmacodynamic drug interactions.

Amariles P, Giraldo NA, Faus MJ. Interacciones medicamentosas en pacientes infectados con el VIH: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica. *Farm Hosp* 2007; 31: 283-302.

Recibido: 14-02-2007
Aceptado: 25-09-2007

Correspondencia: Pedro Amariles. Facultad de Química Farmacéutica. Universidad de Antioquía. AA 1226 Medellín, Colombia. e-mail: pamaris@farmacia.udea.edu.co

INTRODUCCIÓN

En pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), la probabilidad de que los resultados clínicos alcanzados con la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) se vean afectados por las interacciones medicamentosas es muy elevada. En este sentido, algunos trabajos, realizados con el objetivo de detallar este aspecto, muestran que un 96% de los pacientes recibiendo TARGA presenta como mínimo una situación clínica o utiliza un medicamento adicional que podría generar la aparición de problemas de inseguridad o ineffectividad de la terapia antirretroviral¹. Por tanto, la identificación, prevención y manejo de las interacciones medicamentosas clínicamente relevantes se considera un aspecto de gran trascendencia en la consecución de los objetivos terapéuticos en la farmacoterapia en este grupo de pacientes².

Relacionado con la relevancia clínica de las interacciones, en una publicación reciente³ se desarrolló el concepto, los tipos y mecanismos de las interacciones medicamentosas, al igual que una propuesta conceptual y práctica para establecer y utilizar una clasificación de las interacciones medicamentosas, acorde con su relevancia clínica. Con la presente revisión se pretende: a) sistematizar los aportes bibliográficos más significativos de las interacciones medicamentosas en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana o con el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (VIH/sida); y b) verificar la funcionalidad de una propuesta desarrollada de forma general³, en la definición y evaluación de la relevancia clínica de las interacciones medicamentosas en pacientes con VIH/sida, especialmente las de mecanismo farmacocinético.

MÉTODO

Se realizó una revisión bibliográfica en PubMed de artículos publicados en inglés o español, entre enero de 1995 y junio de 2007, sobre interacciones de antirretrovirales en humanos. La estrategia de búsqueda fue: *drug interactions and anti-retroviral agents (or drugs)*, en el título y en el resumen. Los artículos con acceso a texto completo fueron considerados para la revisión. Adicionalmente, la búsqueda fue complementada con la revisión, en el mismo periodo, de interacciones de relevancia clínica de medicamentos de utilización frecuentemente en pacientes con VIH/sida, definidos en las guías para el tratamiento de pacientes adolescentes y adultos⁴, y de las referencias de los artículos consideradas relevantes. Finalmente, se siguió una propuesta para establecer y evaluar la relevancia clínica, basada en la probabilidad de ocurrencia y en la gravedad de la interacción³.

RESULTADOS

De los 378 artículos generados por la estrategia de búsqueda, en 296 se accedió al texto completo. Además, con la búsqueda de interacciones de fármacos comúnmente utilizados en pacientes con VIH/sida⁴ se identificaron y revisaron otros 54 trabajos adicionales.

La información se sistematizó y se desarrolló el concepto, el tipo y el mecanismo de las interacciones. Utilizando una aproximación previamente publicada³ para establecer y valorar la relevancia clínica de las interacciones medicamentosas, se presenta el mecanismo y la relevancia clínica de las interacciones en pacientes con VIH/sida, con énfasis en las de mecanismo farmacocinético.

CONCEPTO, TIPO Y MECANISMO DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS³

En un paciente infectado con el VIH/sida, una interacción medicamentosa corresponde a una *modificación no terapéutica en la magnitud o duración del efecto farmacológico de un medicamento* utilizado en este grupo de pacientes, asociada a la aparición de *problemas de ineffectividad o de inseguridad* y a la administración previa o simultánea de otro medicamento (interacciones medicamento-medicamento), incluyendo los productos fitoterapéuticos (interacciones medicamento-fitoterapéuticos), un alimento (interacciones medicamento-alimento) o por una condición fisiológica o patológica concomitante en el paciente (interacciones medicamento-enfermedad)³. Si la modificación no terapéutica en el efecto se atribuye fundamentalmente a que el medicamento, fitoterapéutico, alimento o estado fisiológico o patológico genera un cambio en los niveles plasmáticos del fármaco, el mecanismo farmacológico de la interacción es farmacocinético (interacciones farmacocinéticas). Mientras que se considera que es farmacodinámico (interacciones farmacodinámicas), si la modificación en el efecto del fármaco ocurre sin cambios en sus concentraciones plasmáticas^{5,6}.

Desde una perspectiva farmacológica precisa, algunas interacciones podrían llevar a una modificación deseable o buscada del efecto terapéuticamente (como el caso de la combinación de dosis bajas de ritonavir –100 a 200 mg– con lopinavir)⁷⁻⁹. Sin embargo, se considera que, desde un enfoque de riesgo, el esfuerzo se debe enfocar a las interacciones con alta probabilidad de causar problemas de ineffectividad o de inseguridad de la farmacoterapia³.

PROPUESTA UTILIZADA PARA ESTABLECER Y EVALUAR LA RELEVANCIA CLÍNICA DE LAS INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS EN PACIENTES INFECTADOS CON VIH/SIDA³

En general, el análisis y la decisión de la relevancia clínica de una interacción de mecanismo farmacodinámico

co son relativamente fáciles, debido a que el proceso se fundamenta en el conocimiento del mecanismo de acción y efectos (terapéuticos y adversos) de los fármacos, complementado con la definición y seguimiento de parámetros relacionados con la efectividad y seguridad del tratamiento, idealmente de forma cuantitativa. Por el contrario, en el caso de las interacciones farmacocinéticas, el proceso es más complejo y requiere conocimientos farmacológicos, farmacoterapéuticos y clínicos más amplios. A continuación, se ajusta una propuesta existente para cumplir con esta tarea de forma general³, en el caso de las interacciones en pacientes con VIH/sida.

Identificación y verificación de si alguno de los medicamentos que utiliza o utilizará el paciente se considera de margen o índice terapéutico estrecho

Por sus características farmacológicas y clínicas, los medicamentos antirretrovirales se pueden considerar medicamentos de estrecho índice terapéutico. En el caso de los inhibidores de proteasa (IP) y de los inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN), aunque polémico (por la amplia intravariabilidad farmacocinética¹⁰) existen concentraciones plasmáticas que han sido relacionadas con la máxima eficacia y seguridad (margen terapéutico), lo que permite rotularlos como medicamentos de estrecho margen terapéutico, muestra posibles beneficios de monitorizar sus niveles plasmáticos^{11,12} y permite establecer que en todo paciente en tratamiento con IP o ITINN existe una amplia probabilidad de ocurrencia de interacciones de relevancia clínica. En la tabla I se presentan las concentraciones aceptadas como margen terapéutico de los IP e ITINN. Adicionalmente, algunos de los medicamentos utilizados en este grupo de pacientes para el tratamiento o prevención de infecciones oportunistas o enfermedades asociadas, por ejemplo la rifampicina o la rifabutina, los anticonvulsivantes, las estatinas, los antidepresivos, los antihipertensivos y los antiarrítmicos, entre otros, se consideran también de estrecho margen terapéutico⁴.

Tabla I. Concentraciones plasmáticas que definen el margen terapéutico de algunos antirretrovirales¹⁰⁻¹²

Fármaco	Margen terapéutico (ng/ml)
Saquinavir	250-600
Ritonavir (solo)	150-2.100
Indinavir	100-1.000
Nelfinavir ^a	800-3.000
Amprenavir	400-2.200
Lopinavir/ritonavir	1.000-9.000
Atazanavir	150-1.000
Tipranavir	6.500-50.000
Nevirapine	C _{min} 3.500
Efavirenz	1.000-4.000
Delavirdine	Información limitada

^aCuantificado en su metabolito activo (M8). C_{min}: concentración mínima.

Identificación y verificación de si la eliminación sistémica de alguno de los medicamentos que utiliza o utilizará el paciente es fundamentalmente por vía hepática

La vía principal de eliminación de los IP y los ITINN es hepática y, por ello, las interacciones farmacocinéticas son relevantes; mientras que en el caso de los inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o de nucleótidos (ITIAN), debido a que se eliminan fundamentalmente por vía renal, las interacciones farmacocinéticas de relevancia clínica son menos frecuentes. Sin embargo, entre los ITIAN, el abacavir es metabolizado por la alcohol deshidrogenasa y la zidovudina por la gucononil-transferasa, lo que puede llevar a que estos dos fármacos tengan interacciones relacionadas con modificaciones en la actividad de las respectivas enzimas. Adicionalmente, del tenofovir existe evidencia de su capacidad de modificar el metabolismo del atazanavir, mientras que los niveles y efectos de este ITIAN pueden ser alterados por el atazanavir y lopinavir/ritonavir (ver más adelante). Complementariamente, la eliminación sistémica de algunos medicamentos, considerados de margen o índice terapéutico estrecho y de uso común en los pacientes con VIH/sida, ocurre por metabolismo hepático y, por tanto, es probable la aparición de interacciones farmacocinéticas de relevancia clínica. De nuevo las rifamicinas, anticonvulsivantes, las estatinas y los antidepresivos servirían para ilustrar esta característica.

Determinación del efecto de inhibición o inducción en los niveles del fármaco posiblemente afectado

El cumplimiento adecuado de esta etapa requiere del cumplimiento de tres pasos.

Identificación de la isoenzima de la familia del complejo enzimático CYP450 responsable de la biotransformación del fármaco cuyo metabolismo puede ser alterado

En los sitios web: <http://www.drug-interactions.com/> y <http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm/> se puede encontrar una lista detallada y actualizada de las principales isoenzimas del citocromo P-450 (CYP450), acompañada de sus sustratos, inhibidores e inductores más comunes. En el caso de los IP e ITINN su metabolismo sistémico ocurre fundamentalmente por la CYP3A4. Adicionalmente, existen otros medicamentos de uso común en pacientes con VIH/sida que son metabolizados por las familias CYP3 o CYP2.

Identificación de los fármacos que modifican (estimulan o inhiben) la capacidad metabólica de las familias CYP3 y CYP2

La rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y el hipérico tienen la propiedad de inducir

la actividad de estas dos subfamilias. Por su parte, los antifúngicos azoles, macrólidos, antagonistas del calcio, inmunosupresores y zumo de pomelo, inhiben la CYP3. En este mismo sentido, los antirretrovirales tienen la propiedad de modificar la actividad de la familia CYP3 y, en menor medida, de la CYP2, como es el caso de los IP (inhibidores básicamente de la CYP3A4). Entre los ITINN, la delavirdina se comporta principalmente como inhibidor enzimático de la CYP3A4; mientras que el efavirenz (CYP3A4) y la nevirapina (CYP3A4 y CYP2B6) lo hacen como inductores (en algunos casos, el efavirenz puede generar inhibición de isoenzimas de las CYP3A4, CYP2C9 y CYP2C19).

Definición de la posibilidad de que la interacción en el metabolismo sea en un solo sentido o en ambos (bidireccional) y afecte los niveles y efectos de los dos fármacos implicados

Debido a la necesidad de utilizar en este grupo de pacientes de forma simultánea medicamentos que inhiben (macrólidos y antifúngicos azoles, por ejemplo) o inducen (rifampicina y carbamazepina, por ejemplo) con los IP y/o los ITINN, es probable que se presente esta situación.

Evaluación de posibles cambios bidireccionales en la biodisponibilidad de los medicamentos, fundamentalmente administrados por vía oral

Cambios el metabolismo presistémico (por inhibición o inducción de la subfamilia CYP3A extrahepática o hepática), en la actividad de la glicoproteína-P (Gp-P) o en el pH gastrointestinal pueden afectar la cantidad absorbida y efectos de algunos antirretrovirales. A su vez, los antirretrovirales, principalmente los IP, pueden modificar la biodisponibilidad y efectos de algunos fármacos, básicamente por inhibición del metabolismo presistémico y, en menor medida, de la actividad de la Gp-P. Por su parte, la didanosina, especialmente su forma farmacéutica con solución *buffer*, puede cambiar el pH gastrointestinal y la cantidad absorbida de algunos fármacos.

Determinación del nivel de relevancia clínica

El análisis de la relevancia debe concluir con la *determinación del nivel de relevancia clínica* (con base en la gravedad y probabilidad de ocurrencia de la interacción), la probabilidad de aparición de la interacción se establece en 3 categorías –definida, probable o posible–, mientras que la gravedad de la interacción se divide en 3 categorías: grave, moderada o leve³. En los casos de las interacciones nivel 1 (riesgo muy alto) se considera contraindicada “de forma absoluta” la utiliza-

ción simultánea de los fármacos, mientras que en las interacciones nivel 2 se recomienda evitar la administración conjunta o, en su defecto, ajustar la pauta del medicamento afectado y valorar signos y síntomas de efectividad y seguridad del tratamiento, idealmente de forma cuantitativa.

INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS DE RELEVANCIA CLÍNICA EN PACIENTES CON VIH/SIDA^{4-6,13-52}

A continuación, siguiendo la propuesta anterior, se establece y evalúa la relevancia clínica de interacciones farmacocinéticas de relevancia clínica en este grupo de pacientes.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS POR INHIBICIÓN ENZIMÁTICA MEDIADA POR LOS IP O LOS ITINN^{4-6,13,14,16-19}

En general, los IP (ritonavir → indinavir ≈ nelfinavir ≈ atazanavir ≈ amprenavir –fosamprenavir– ≈ tipranavir → saquinavir)¹⁶, la delavirdina¹⁷ y, en algunos casos, el efavirenz¹⁸, pueden inhibir el metabolismo de un amplio grupo de fármacos y aumentar sus niveles plasmáticos, asociados a la probabilidad de aparición de problemas de inseguridad cuantitativa, algunos de ellos considerados graves, por lo que podrían considerarse, acorde con su relevancia clínica, de nivel 1 ó 2. En la tabla II se recogen las interacciones mediadas por la inhibición enzimática causada por los IP, mientras que en la tabla III se hace para las mediadas por la delavirdina y el efavirenz (ITINN).

Desde una perspectiva práctica y especificando el tipo de IP, en general se recomienda evitar las siguientes combinaciones (nivel 1 o nivel 2: riesgo muy alto o riesgo alto)⁴:

–*Indinavir con:* atazanavir, simvastatina o lovastatina, amiodarona, cisaprida, pimozida, astemizol o terfenadina, midazolam o triazolam, ergotamina, ergonovina o metil-ergonovina.

–*Ritonavir (solo o con otro IP) con:* voriconazol (con dosis de ritonavir superiores a los 400 mg/12 horas), fluticasona, simvastatina o lovastatina, amiodarona, flecainida, propafenona o quinidina, cisaprida, pimozida o clozapina, trazodona o nefazodona, astemizol o terfenadina, midazolam o triazolam, ergotamina, ergonovina o metil-ergonovina.

–*Saquinavir con:* simvastatina o lovastatina, cisaprida, pimozida, astemizol o terfenadina, midazolam o triazolam, ergotamina, ergonovina o metil-ergonovina.

–*Lopinavir/ritonavir con:* fluticasona, simvastatina o lovastatina, flecainida o propafenona, cisaprida, pimozida, astemizol o terfenadina, midazolam o triazolam, ergotamina, ergonovina o metil-ergonovina.

Tabla II. Interacciones generales debidas a la inhibición enzimática por inhibidores de proteasa^{4-5,13-42}

Grupo farmacológico o medicamentos afectados	Relevancia clínica: nivel	Comentarios y sugerencias
Medicamentos antiarrítmicos⁶		
Flecainamida Disopiramida Amiodarona	2: riesgo alto	Mayor probabilidad de problemas de seguridad, en especial gastrointestinales, musculares y en la conducción cardiaca. Se recomienda monitorizar niveles plasmáticos
Antihistamínicos anti-H¹		
Terfenadina Astemizol	2: riesgo alto 1: riesgo muy alto	Mayor probabilidad de aumento del intervalo QTc en el electrocardiograma y aparición de arritmias cardíacas, al igual que de mareos
Alcaloides del ergot⁶		
Ergotamina Dihidroergotamina Ergonovina Metilergonovina	2: riesgo alto	Mayor probabilidad de aparición de ergotismo: hipertensión arterial, nerviosismo, alucinaciones, convulsiones, alteraciones gastrointestinales y musculares
Benzodiazepinas⁶		
Midazolam Triazolam Alprazolam	2: riesgo alto	Mayor probabilidad de depresión respiratoria, sedación y debilidad muscular. Oxazepam, lorazepam o temazepam son una alternativa, debido a que se eliminan por conjugación con ácido glucurónico y se afectan escasamente por el uso simultáneo de IP
Estatinas²¹⁻³⁰		
Lovastatina Simvastatina Atorvastatina Rosuvastatina Fluvastatina Pravastatina	2: riesgo alto 3: riesgo medio	Aumenta el riesgo de miopatías, rabdomiólisis e incluso muerte. Se debe evitar el uso de lovastatina o simvastatina en pacientes que utilicen ritonavir, atazanavir y saquinavir. Se deben utilizar las dosis menores posibles (caso de atorvastatina) y monitorizar signos y síntomas de toxicidad muscular; o utilizar estatinas con menor riesgo de sufrir este tipo de interacción, como es el caso de la pravastatina, fluvastatina o rosuvastatina
Antagonistas del calcio no dihidro-piridínicos⁶		
Verapamilo Diltiazem	2: riesgo alto	Aumenta el riesgo de hipotensión y de disminución de la conducción cardiaca. Se recomienda disminuir las dosis de estos dos medicamentos a la mitad
Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo V⁶		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil Cisaprida ⁶ Pimozida ⁶ Warfarina ⁶ (acenocumarol) Fluticasona ³²	2: riesgo alto 2: riesgo alto 2: riesgo alto 2: riesgo alto	Aumenta el riesgo de hipotensión, priapismo, cefalea y alteraciones visuales. Se debe ajustar las dosis: sildenafil a 25 mg/48 horas, tadalafil a 10 mg/72 horas y vardenafil a 2,5 mg/72 horas Mayor probabilidad de aumento del intervalo QTc en el electrocardiograma y aparición de arritmias cardíacas, al igual que alteraciones gastrointestinales y mareo Mayor probabilidad de aparición de movimientos involuntarios (tics nerviosos), agitación, confusión, alteraciones en el comportamiento y taquicardia Se puede aumentar el riesgo de hemorragias, cuando se emplea la combinación, se recomienda monitorizar la relación normalizada internacional (INR) y ajustar la dosis del anticoagulante Los IP, en especial el ritonavir solo o con otro IP, el indinavir y el tipranavir pueden aumentar los niveles de fluticasona, e incluso llevar a la aparición de síndrome de Cushing, especialmente con ritonavir y en niños
Analgésicos opiáceos³³⁻³⁴		
Oxicodona Buprenorfina Dihidrocodeína Hidrocodona Codeína	2: riesgo alto 2: riesgo alto 3: riesgo medio	Los inhibidores de proteasa pueden inhibir la CYP2D6 y la CYP3A4 y así el metabolismo de la oxicodona y buprenorfina, aumentando sus concentraciones plasmáticas y la probabilidad de efectos tóxicos (sedación profunda y depresión respiratoria) La dihidrocodeína, hidrocodona y codeína son profármacos y requieren de la activación por la CYP2D6 o la glucoroniltransferasa. Por ello, los inhibidores de la proteasa pueden inhibir el metabolismo y la formación del compuesto activo y, por tanto, el efecto farmacológico de estos fármacos. La codeína se considera una opción adecuada para el control del dolor en pacientes con terapia antirretroviral
Antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos³⁵⁻³⁸		
Amitriptilina Desipramina Nortriptilina Mirtazapina Trazodona Nefazodona	2: riesgo alto	El ritonavir solo o con otro IP puede inhibir la CYP2D6 y, con ello, el metabolismo de estos fármacos lo que puede llevar a la aparición de problemas de toxicidad, especialmente disminución de la conducción y paro cardiaco, al igual que aumento de efectos anticolinérgicos (estreñimiento, boca seca, retención urinaria) y alteraciones cardíacas. Se recomienda reducir la mitad de la dosis (o utilizar la dosis menor posible) de estos dos fármacos, ajustando la dosis en función de su efectividad y seguridad
Antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)^{18,39-42}		
Fluoxetina Fluvoxamina Venlafaxina Paroxetina Sertralina	2: riesgo alto	El ritonavir solo o con otro IP puede inhibir la CYP2D6 y, con ello, el metabolismo de estos fármacos, lo que puede llevar a un aumento en los niveles y toxicidad de los ISRS (síndrome serotoninérgico). Se recomienda utilizar la mitad o la dosis menor posible de estos dos fármacos, ajustando la pauta en función de su efectividad y seguridad. El citalopram, y posiblemente el escitalopram y la sertralina, debido a su escaso metabolismo y efecto sobre la actividad de la CYP, son considerados la opción más adecuada en pacientes con TARGA

⁶Los inhibidores de proteasa (ritonavir → indinavir ≈ nelfinavir ≈ atazanavir ≈ amprenavir –fosamprenavir– ≈ tipranavir → saquinavir), por inhibición fundamentalmente de la CYP3A4, pueden disminuir el metabolismo de estos fármacos, lo que puede causar un aumento en sus concentraciones plasmáticas y efectos tóxicos.

Tabla III. Interacciones generales debidas a la inhibición enzimática por inhibidores de transcriptasa no análogos de nucleósidos^{4,5,13,17,18,22,24,26,28-30,38-42}

Grupo farmacológico o medicamentos afectados	Relevancia clínica: nivel		Comentarios y sugerencias
	Delavirdina	Efavirenz	
Antihistamínicos anti-H1^a			
Terfenadina	2: riesgo alto	2: riesgo alto	Mayor probabilidad de aumento del intervalo QTc en el electrocardiograma y aparición de arritmias cardíacas, al igual que de mareos
Astemizol	1: riesgo muy alto	1: riesgo muy alto	
Alcaloides del ergot^a			
Ergotamina	2: riesgo alto	2: riesgo alto	Mayor probabilidad de aparición de ergotismo: hipertensión arterial, nerviosismo, alucinaciones, convulsiones, alteraciones gastrointestinales y musculares
Dihidroergotamina			
Ergonovina			
Metilergonovina			
Benzodiazepinas^a			
Midazolam	2: Riesgo alto	2: Riesgo alto	Mayor probabilidad de depresión respiratoria, sedación y debilidad muscular. Oxazepam, lorazepam o temazepam son una alternativa, debido a que se eliminan por conjugación con ácido glucurónico y se afectan escasamente por el uso simultáneo de IP
Triazolam			
Alprazolam			
Estatinas^{22,24,26,28-30}			
Lovastatina	2: riesgo alto	El efavirenz se comporta como inductor del metabolismo de las estatinas (ver interacciones por inducción)	Aumenta el riesgo de miopatías, rabdomiólisis e incluso muerte. Se debe evitar su uso en pacientes que utilicen delavirdina. Ver texto: estatinas con IP o delavirdina
Simvastatina			
Atorvastatina			
Rosuvastatina	3: riesgo medio		
Fluvastatina			
Pravastatina			
Antagonistas del calcio no dihidro-piridínicos^a			
Verapamilo	2: riesgo alto	No se dispone de información	Especialmente con delavirdina, aumenta el riesgo de hipotensión y de disminución de la conducción cardíaca. Se recomienda disminuir las dosis de estos dos medicamentos a la mitad
Diltiazem		3: riesgo medio	
Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo V^a			
Sildenafil	2: riesgo alto	2: riesgo alto	Aumenta el riesgo de hipotensión, priapismo, cefalea y alteraciones visuales. Se debe ajustar las dosis: sildenafil a 25 mg/48 horas, taladafil a 10 mg/72 horas y vardenafil a 2,5 mg/72 horas
Taladafil			
Vardenafil			
Analgésicos opiáceos^{33,34}			
Oxicodona	2: riesgo alto	No se dispone de información de interacciones de relevancia clínica con el efavirenz	Inhibición de la CYP3A4 y metabolismo de la oxicodona y buprenorfina, aumentando sus concentraciones plasmáticas y la probabilidad de aparición de efectos tóxicos (sedación profunda y depresión respiratoria)
Buprenorfina			
Dihidrocodeína	3: riesgo medio		La dihidrocodeína, hidrocodona y codeína son fármacos y requieren de la activación por la CYP2D6 o la glucoroniltransferasa. Por ello, la delavirdina puede inhibir el metabolismo y la formación del compuesto activo y, por tanto, el efecto farmacológico de estos fármacos
Hidrocodona			
Codeína			
Antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)^{18,39-42}			
Fluoxetina	No se dispone de información de interacciones de relevancia clínica con delavirdina	2: riesgo alto	El efavirenz, en casos de déficit de la CYP2D6, puede inhibir la CYP2C9 y la CYP2C19, lo que puede llevar a un aumento en los niveles y toxicidad de los ISRS (síndrome serotoninérgico). Se recomienda utilizar la mitad o la dosis menor posible de estos dos fármacos, ajustando la pauta en función de su efectividad y seguridad
Fluoxamina			
Venlafaxina			
Paroxetina			
Sertralina			
Warfarina^a (acenocumarol)	2: riesgo alto	El efavirenz induce metabolismo de la warfarina	Con delavirdina, aumenta el riesgo de hemorragias. Se recomienda monitorizar la relación normalizada internacional (INR) y ajustar la dosis del anticoagulante
Cisaprida^a	2: riesgo alto	2: riesgo alto	Mayor probabilidad de aumento del intervalo QTc en el electrocardiograma y aparición de arritmias cardíacas, al igual que alteraciones gastrointestinales y mareo

^aLa delavirdina por inhibición fundamentalmente de la CYP3A4, y el efavirenz por inhibición del la CYP3A4 y la CYP2D6, pueden disminuir el metabolismo de estos fármacos, lo que puede causar un aumento en sus concentraciones plasmáticas y efectos tóxicos.

–**Nelfinavir con:** indinavir, irinotecán, simvastatina o lovastatina, cisaprida, pimozida, astemizol o terfenadina, midazolam o triazolam, ergotamina, ergonovina o metil-ergonovina.

–**Atazanavir con:** simvastatina o lovastatina, cisaprida, pimozida, astemizol o terfenadina, midazolam o triazolam, ergotamina, ergonovina o metil-ergonovina.

–**Amprenavir (igual para el fosamprenavir) con:** simvastatina o lovastatina, cisaprida, pimozida, astemizol o terfenadina, midazolam o triazolam, ergotamina, ergonovina o metil-ergonovina³¹.

–**Tipranavir con:** fluticasona, simvastatina o lovastatina, amiodarona, flecainida, propafenona o quinidina, cisaprida, pimozida, astemizol o terfenadina, midazolam

o triazolam, ergotamina, ergonovina o metil-ergonovina¹⁶.

Desde una perspectiva práctica y especificando el tipo de ITINN, en general se recomienda evitar las siguientes combinaciones (nivel 1 o nivel 2: riesgo muy alto o riesgo alto):*

–*Delavirdina con:* amprenavir o fosamprenavir, simvastatina o lovastatina, cisaprida, astemizol o terfenadina, alprazolam, midazolam o triazolam, ergotamina, ergonovina o metil-ergonovina.

–*Efavirenz con:* voriconazol, cisaprida, astemizol o terfenadina, midazolam o triazolam, ergotamina, ergonovina o metil-ergonovina.

Relacionado con las interacciones mediadas por inhibición enzimática por los IP o los ITINN, resulta conveniente tener presente las siguientes consideraciones con lo expuesto a continuación.

Estatinas

La utilización simultánea de IP o delavirdina con estatinas (lovastatina ≈ simvastatina → atorvastatina → rosuvastatina ≈ fluvastatina ≈ pravastatina) aumenta el riesgo de miopatías, rhabdomiólisis e incluso muerte²¹, por lo que se recomienda utilizar dosis menores posibles (caso de atorvastatina) y monitorizar signos y síntomas de toxicidad muscular; o utilizar estatinas con menor riesgo de sufrir este tipo de interacción, como es el caso de la pravastatina, fluvastatina o rosuvastatina^{4,22-26}. En este sentido, las estatinas (simvastatina, lovastatina y atorvastatina, excepto pravastatina, fluvastatina y rosuvastatina) son metabolizadas por la CYP3A4 y, por tanto, debe evitarse su utilización en pacientes utilizando un IP, especialmente ritonavir, atazanavir y saquinavir. El metabolismo y niveles de la pravastatina y, muy probablemente, la fluvastatina y la rosuvastatina se afectan escasamente por la utilización conjunta de ritonavir, indinavir, atazanavir, saquinavir y nelfinavir y, por tanto, podrían utilizarse conjuntamente en pacientes recibiendo TARGA²⁵⁻³⁰, aunque en algunos casos podría ser necesario aumentar la dosis de pravastatina, como parece ser en el caso del nelfinavir²⁷.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

El ritonavir (solo o asociado a otro IP) inhibiendo la CYP2D6 y el efavirenz inhibiendo las CYP2C9 y CYP2C19, en caso de déficit de la CYP2D6, pueden llevar al aumento en los niveles y efectos tóxicos de los ISRS (fluoxetina, fluvoxamina, venlafaxina, paroxetina y sertralina), especialmente al desarrollo de síndrome serotoninérgico¹⁸. Por ello, se recomienda utilizar la mitad o la dosis menor posible de estos dos fármacos, ajustando la pauta en función de su efectividad y seguridad⁴. Adicionalmente, el citalopram, y posiblemente el escitalopram y la sertralina, debido a sus propiedades farmacológicas (sufren escaso metabolismo y afectan de forma mínima la actividad de la CYP) son considerados la opción más adecuada en pacientes con TARGA^{4,14,39,40}.

En general, el síndrome serotoninérgico es una alteración causada por un aumento en los niveles de serotonina, lo que lleva a una alteraciones cognitivas (letargia, confusión, coma, agitación, alucinaciones y crisis epilépticas), en la actividad neuromuscular (mioclonías, temblores, hiperreflexia, rigidez, hiperactividad), y en el sistema nervioso autónomo (hipo- o hipertensión, taquicardia, escalofríos, hipertermia, diaforesis, diarrea, salivación, dolor abdominal, taquipnea)⁴¹. En un paciente en tratamiento con un ISRS (u otro fármaco con actividad serotoninérgica en el sistema nervioso central), dicha alteración se puede presentar por interacciones farmacodinámicas (tratamiento simultáneo con otro fármaco que aumente la actividad serotoninérgica –agonista–) o farmacocinéticas (tratamiento con un fármaco inhibidor de la CYP2D6 o situación que lleve a un aumento en sus niveles y efectos)^{18,42}.

Relacionado con interacciones de los IP y los ITINN, es importante tener presente que, en el caso de delavirdina, la combinación con amprenavir o fosamprenavir puede causar una disminución en los niveles y efectos del ITINN^{17,31}. Adicionalmente, un estudio reciente ha evidenciado una posible interacción entre el fosamprenavir con lopinavir/ritonavir, al parecer mediada por un aumento bidireccional en la actividad metabólica de la CYP3A4 y/o la glicoproteína-P (Gp-P) por el fosamprenavir y el lopinavir⁴³⁻⁴⁵, lo que se asocia con una disminución del 50-60% en los niveles del lopinavir, y del 60-70% en los del amprenavir (los del ritonavir no cambian de forma significativa). Por ello, la combinación de estos 3 IP podría ser inadecuada, debido a la alta probabilidad de generar fracaso virológico⁴⁶ (nivel 2: riesgo alto). El efecto negativo de dicha interacción no es contrarrestado por el aumento de la dosis de 100 a 200 mg/12 horas del ritonavir; estrategia que se asocia a un aumento en los problemas gástricos asociados al ritonavir⁴⁷. Por su parte, parece ser que la combinación atazanavir, lopinavir/ritonavir no genera esta dificultad (aunque se puede presentar una disminución en los niveles de lopinavir por el atazanavir⁴⁸) viéndose como una doble extensión (potenciación) farmacocinética con IP de utilidad en cierto grupo de pacientes⁴⁹. Al contrario de este efecto observado del atazanavir sobre los niveles del lopinavir, cuando se utiliza la combinación saquinavir/ritonavir/atazanavir (1.600/100/200 mg) se observa un aumento en los niveles plasmáticos y celulares del saquinavir (sin efecto sobre el ritonavir). Por ello, se cree que la adición de atazanavir 200 mg/día a saquinavir/ritonavir 1.600/100 mg/día podría ser una estrategia en pacientes en los que no se alcancen concentraciones de saquinavir superiores la mínima efectiva⁵⁰.

Interacciones medicamentosas mediadas principalmente por inhibición enzimática de los IP e ITINN con otros fármacos inhibidores enzimáticos reconocidos (en algunos casos puede ocurrir inhibición del metabolismo de un fármaco e inducción del otro)

Dado que los IP y los ITINN son metabolizados por la CYP3A, fármacos reconocidos como “inhibidores por excelencia de esta isoenzima”⁷³ pueden inhibir su metabolismo, aumentar sus niveles plasmáticos y el riesgo de problemas de inseguridad. En estos casos, generalmente, la inhibición es bidireccional (los “inhibidores por excelencia” pueden aumentar los niveles y toxicidad de los IP y los ITINN y, a su vez, los IP y los ITINN pueden aumentar los niveles y toxicidad de los “inhibidores por excelencia”). Sin embargo, en algunos casos la interacción puede ser en una sola dirección y en otros puede ocurrir *inhibición del metabolismo del ITINN por el inhibidor reconocido, e inducción del metabolismo del inhibidor reconocido por el ITINN, especialmente con efavirenz y nevirapina*. En las tablas IV (para los IP) y V (para los ITINN) se registran las interacciones de mayor relevancia de este tipo.

En algunos casos puede ocurrir que la interacción sea en un solo sentido, como ocurre con:

–Antifúngicos azoles (ketoconazol, itraconazol, fluconazol, voriconazol) con amprenavir. En este caso los anti-

fúngicos evidencian su capacidad de inhibir el metabolismo del amprenavir (y posiblemente fosamprenavir), lo que puede llevar a un aumento en sus niveles, aunque parece no ser clínicamente relevante (nivel 3: riesgo medio)⁵¹.

–Fluconazol con tipranavir/ritonavir. El fluconazol causa un aumento en el área bajo la curva. La concentración máxima y a las 12 horas de un 56, 46 y 104%, respectivamente, sin cambios significativos en los niveles del fluconazol⁵². En todo caso, similar a lo que sucede cuando se utilizan IP con azoles, se recomienda monitorizar la función hepática y no superar los 200 mg de fluconazol diarios.

–Ketoconazol y delavirdina. El ketoconazol podría aumentar los niveles de la delavirdina (nivel 3: riesgo medio)⁴, pero los niveles de ketoconazol no cambian significativamente.

–La administración de claritromicina con amprenavir (y posiblemente fosamprenavir). La claritromicina causa un aumento del 18% en el área bajo la curva del amprenavir, mientras que el efecto del IP sobre los niveles del macrólido es mínimo⁵³.

–La administración de inmunosupresores con efavirenz o nevirapina. La ciclosporina y tacrolimus pueden aumentar los niveles y toxicidad de estos dos ITINN, por lo que se recomienda vigilar signos y síntomas de toxicidad de estos fármacos y, en caso que se requiera, ajustar su pauta (nivel 3: riesgo medio)^{55,56}.

Tabla IV. Interacciones medicamentosas bidireccionales mediadas por la inhibición enzimática de los IP con otros fármacos inhibidores enzimáticos reconocidos^{4,6,13-15,51-55}

Grupo farmacológico o medicamentos afectados	Relevancia clínica de la inhibición bidireccional: nivel	Comentarios y sugerencias
Antifúngicos azoles ^{51,52}		
Ketoconazol	2: riesgo alto	Excepto para el amprenavir y fosamprenavir, se produce un aumento bidireccional en los niveles de los antifúngicos y los IP, lo que puede llevar a la aparición de problemas de toxicidad. Se recomienda utilizar máximo 200 mg/día de ketoconazol y 200-400 mg/día de itraconazol. En el caso de la combinación fluconazol con tipranavir/ritonavir se observa un aumento en los niveles del tipranavir, sin cambios significativos en los del fluconazol ⁵²
Itraconazol		
Fluconazol		
Voriconazol	3: riesgo medio	
Macrólidos ^{53,54}		
Eritromicina	2: riesgo alto	Excepto para el amprenavir y fosamprenavir, se produce un aumento bidireccional en los niveles de los macrólidos y los IP, lo que puede llevar a la aparición de problemas de toxicidad. Los macrólidos pueden aumentar el intervalo QTc en el electrocardiograma; por lo que se recomienda utilizar máximo 1 gramo/día de estos antibióticos (en el caso de la claritromicina reducir en un 50-75% dicha dosis, si el paciente presenta un aclaramiento de creatinina < 60 ml/minuto). En general, se considera que se debería evitar la utilización simultánea de eritromicina con inhibidores por excelencia de la CYP3A ⁵⁴
Claritromicina		
Inmunosupresores ^{55,56}		
Ciclosporina	2: riesgo alto	Se puede generar un aumento en los niveles y toxicidad de los inmunosupresores, por lo que se recomienda monitorizar sus niveles plasmáticos y ajustar la pauta terapéutica. En el caso de la combinación nelfinavir y tacrolimus se recomienda reducir en un 50% la dosis del inmunosupresor ⁵⁵ . En el caso de la ciclosporina con lopinavir/ritonavir, se recomienda una reducción inicial del 5% de la dosis de ciclosporina (puede ser necesario una disminución hasta del 20%) ⁵⁶ . Por su parte, ciclosporina y tacrolimus pueden aumentar los niveles y toxicidad de los IP, por lo que se recomienda vigilar signos y síntomas de toxicidad y, en caso que se requiera, ajustar la pauta
Tacrolimus		

⁴Los IP pueden inhibir la CYP3A4 y disminuir el metabolismo de estos fármacos, lo que puede causar un aumento en sus concentraciones plasmáticas y efectos tóxicos. A su vez estos fármacos, también por inhibición de la CYP3A4, pueden disminuir el metabolismo de los IP y aumentar sus concentraciones plasmáticas y efectos tóxicos.

Tabla V. Interacciones medicamentosas bidireccionales mediadas por la inhibición enzimática (inducción en algunos casos) de los ITINN con otros fármacos inhibidores enzimáticos reconocidos^{4-6,13-15,51-56}

Grupo farmacológico o medicamentos afectados	Relevancia clínica: nivel			Comentarios y sugerencias
	Delavirdina	Efavirenz	Nevirapina	
Antifúngicos azoles^a				
Ketoconazol	3: riesgo medio	No se dispone de información	3: riesgo medio	Con delavirdina: aumento de niveles de delavirdina sin cambios en los del ketoconazol Con nevirapina: aumento de niveles de nevirapina y disminución de los del ketoconazol
Itraconazol	3: riesgo medio	No se dispone de información	No se dispone de información	En general, de escasa relevancia clínica
Fluconazol	No hay cambios significativos	No hay cambios significativos	2: riesgo alto	Con nevirapina: aumento en niveles y posible toxicidad hepática de nevirapina sin cambios en fluconazol
Voriconazol	3: riesgo alto	2: riesgo medio	3: riesgo medio	Con delavirdina: aumento en niveles de ambos fármacos. Se deben monitorizar los efectos tóxicos de ambos fármacos Con efavirenz y nevirapina: aumento niveles de los ITINN y disminución de los del voriconazol
Macrólidos^a				
Eritromicina Clarithromicina	2: riesgo alto	2: riesgo alto	No se dispone de información	Se produce un aumento bidireccional en los niveles de los macrólidos y delavirdina y efavirenz, lo que puede llevar a la aparición de problemas de toxicidad de los macrólidos y de los ITINN
Inmunosupresores				
Ciclosporina Tacrolimus	3: riesgo medio	3: riesgo medio	3: riesgo medio	Los inmunosupresores inhiben el metabolismo del efavirenz y de la nevirapina. Además, existen informes de casos de disminución de los niveles de ciclosporina por efavirenz, por lo que se recomienda monitorizar los niveles del inmunosupresor ^b

^aLos ITINN pueden inhibir la CYP3A4 y disminuir el metabolismo de estos fármacos, lo que puede causar un aumento en sus concentraciones plasmáticas y efectos tóxicos. A su vez estos fármacos, también por inhibición de la CYP3A4, pueden disminuir el metabolismo de los ITINN y aumentar sus concentraciones plasmáticas y efectos tóxicos.
^bTseng A, Nguyen ME, Cardella C, Humar A, Conly J. Probable interaction between efavirenz and cyclosporine. AIDS 2002; 16: 505-6.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS POR INDUCCIÓN ENZIMÁTICA DE LOS ITINN^{4-6,13,14,57-70}

El efavirenz y nevirapina, debido a su efecto inductor, pueden causar una disminución en los niveles y, con ello, el fracaso terapéutico de los IP. Por ello, en general, el uso de un solo IP con efavirenz (especialmente) o nevirapina se considera contraindicado (interacción nivel 2: riesgo alto). Por ejemplo, el efavirenz puede causar una reducción del 39% en la concentración mínima en estado estacionario del lopinavir^{57,58}. La estrategia para contrarrestar este problema es utilizar otro IP a dosis bajas como agente de extensión farmacocinético (potenciador), caso típico del ritonavir⁷⁻⁹. En el caso de la utilización de atazanavir con efavirenz se recomienda adicionar 100 mg de ritonavir a la pauta habitual (300 mg/24 horas). Por su parte, con lopinavir/ritonavir y efavirenz, se debe aumentar la pauta de lopinavir/ritonavir de 400/100 mg/12 horas (3 cápsulas) a 533/133 mg/12 horas (4 cápsulas), sin cambios en la pauta de efavirenz^{4,57,58}. En el caso de pacientes pediátricos, para compensar el efecto inductor del efavirenz, se recomienda aumentar la dosis de lopinavir/ritonavir a 300/75 mg/m² cada 12 horas³⁹. En un estudio realizado en voluntarios sanos se muestra que la cimetidina podría ser útil como agente de extensión farmacocinético (efecto similar al del ritonavir) cuando se combinada con el saquinavir⁶⁰.

Adicional al efecto del efavirenz y nevirapina sobre los niveles de los IP, estos ITINN⁶³, el efavirenz (princi-

palmente) y nevirapina, pueden aumentar el metabolismo, disminuir los niveles y generar problemas de inefectividad con varios medicamentos, como las estatinas⁶⁴, la warfarina, entre otros. En la tabla VI se recogen interacciones debidas a inducción enzimática mediada por estos dos ITINN.

Metadona y efavirenz (nevirapina)

El efavirenz y nevirapina pueden disminuir el ABC de la metadona en un 57 y 46%, respectivamente⁶⁵. Por ello, en caso de necesidad de utilizar conjuntamente metadona con estos ITINN, se aconseja aumentar progresivamente de 10 en 10 mg la pauta del opiáceo⁶⁶, ajustando la pauta con base a parámetros de efectividad y seguridad, en especial las manifestaciones clínicas del síndrome de abstinencia. Las manifestaciones de abstinencia aparecen usualmente a los 7-10 días de iniciado el tratamiento con el ITINN y deben ser diferenciadas de los síntomas de toxicidad neurológica asociados al efavirenz (mareos, cefalea, insomnio, dificultad para concentrarse, pesadillas y agitación) que pueden aparecer a los 1-2 días de iniciar el tratamiento con el efavirenz y durar hasta 14-28 días⁶⁷. Adicionalmente, en los sitios en los que se cuenta con la infraestructura, se pueden monitorizar los niveles plasmáticos de la metadona, buscando alcanzar una concentración de 400 y 250 microgramos/mL, para la (R,S)-metadona y (R)-metadona, respectivamente^{4,66-68}.

Tabla VI. Interacciones más relevantes debidas a inducción enzimática mediada por los ITINN^{4-6,57-70}

Grupo farmacológico o medicamentos afectados	Relevancia clínica: nivel		Comentarios y sugerencias
	Delavirdina	Efavirenz	
Inhibidores de proteasa (IP)⁵⁷⁻⁶²			
Indinavir (IDV)	2: riesgo alto	2: riesgo alto	En general, el uso de un solo IP con efavirenz (especialmente) o nevirapina se debe evitar
Nelfinavir (NFV)			
Ritonavir (RTV)			
Amprenavir (APV)			
Tipranavir (TPV)			
Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) ⁵⁷⁻⁵⁹			El efavirenz puede disminuir en un 39% la concentración mínima del lopinavir. Se debe aumentar la dosis a 533/133 mg/12 horas
Saquinavir (SAQ) ⁶⁰			La cimetidina (en voluntarios sanos) muestra que podría ser útil como agente de extensión farmacocinético (efecto similar al del ritonavir) del saquinavir
Atazanavir (ATZ) ⁶¹			Se recomienda adicionar 100 mg de ritonavir
Fosamprenavir (f-APV) ⁶²			Nevirapina puede disminuir las concentraciones plasmáticas entre un 25 y un 35%
Estatinas⁶⁴			
Simvastatina	3: riesgo medio	3: riesgo medio	Possible disminución del efecto de estos hipolipemiantes. Se debería seguir la respuesta farmacológica y ajustar la dosis, en los casos que sea necesario
Atorvastatina			
Pravastatina			
Metadona⁶⁵⁻⁶⁸	2: riesgo alto	2: riesgo alto	Ver texto: metadona y efavirenz (nevirapina)
Warfarina³	3: riesgo medio	3: riesgo medio	Se debe valorar el índice normalizado internacional (INR) y ajustar la dosis
Etinil-estradiol⁶ (anticonceptivos orales) ⁶⁹	2: riesgo alto	2: riesgo alto	Se debe utilizar método anticonceptivo adicional (método de barrera, por ejemplo)
Ácido valproico⁷⁰	2: riesgo alto	Sin información	El efavirenz puede disminuir las concentraciones del valproato por inducción de la difosfato glucoronosil transferasa

⁴El efavirenz, especialmente, y la nevirapina pueden inducir fundamentalmente a la CYP3A4, y aumentar el metabolismo de estos fármacos, lo que puede causar una disminución en sus concentraciones plasmáticas y efectos terapéuticos.

Ritonavir como inductor enzimático

El ritonavir, solo o combinado con otro IP, debido a su capacidad de inducir, fundamentalmente, a la glucuronil-transferasa y, en menor medida, a la CYP2B6 (como podría suceder en el caso del bupropión) puede generar ineffectividad de algunos tratamientos, como es el caso de:

–*Etinil-estradiol (componente de anticonceptivos orales)*. El efecto anticonceptivo se puede ver disminuido cuando se utiliza simultáneamente con ritonavir⁷¹. Por ello, se recomienda informar a la paciente de la necesidad de utilizar un método de barrera, como método complementario de planificación (nivel 2: riesgo alto)⁴.

–*Hormonas tiroideas*. Puede causar la inactivación metabólica de las hormonas tiroideas y fracaso del tratamiento (nivel 2: riesgo alto). Por ello, se recomienda monitorizar y ajustar los niveles de hormonas tiroideas en pacientes en tratamiento con ritonavir⁷².

–*Lamotrigina*. Genera una disminución en los niveles de este anticonvulsivante, lo que puede llevar a ineffectividad del tratamiento (nivel 2: riesgo alto). Puede ser necesario duplicar la dosis de la lamotrigina para alcanzar los niveles terapéuticos⁷³.

–*Bupropión*. Causa una disminución en los niveles del bupropión y su metabolito (hidroxi-bupropión), lo que podría generar ineffectividad del tratamiento (nivel 3: ries-

go medio) y la necesidad de duplicar la dosis de bupropión⁷⁴. Sin embargo, el ritonavir teóricamente también puede actuar como inhibidor de este isoenzima y, por tanto, aumentar las concentraciones de bupropión, por lo que se recomienda precaución hasta disponer de más datos.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS MEDIADAS POR RECONOCIDOS INDUCTORES ENZIMÁTICOS Y EFECTOS SOBRE LA RESPUESTA DE LOS IP E ITINN^{4-6,75-103}

El efecto farmacológico de los IP y de los ITINN puede verse disminuido y generar la probabilidad de fracaso terapéutico, asociado a la aparición de resistencia, cuando se combinan o utilizan simultáneamente con inductores enzimáticos por excelencia (rifampicina, rifabutina, fenobarbital, primidona, carbamazepina, fenitoína), incluyendo el hipérico. La rifabutina, fármaco del mismo grupo de la rifampicina (rifamicinas), también se caracteriza por su capacidad de inducir el metabolismo de algunos fármacos, aunque en menor grado que la rifampicina⁷⁵. En la tabla VII se recogen los detalles de las interacciones de este tipo debidas a la rifampicina y rifabutina (rifamicinas); mientras que en la VIII se hace para los anticonvulsivantes clásicos.

Tabla VII. Interacciones más relevantes mediadas por rifampicina y rifabutin^{4,17,75-97}

Grupo farmacológico o medicamentos afectados	Relevancia clínica: nivel		Comentarios y sugerencias (ver texto: Rifampicina e IP y Rifampicina e ITINN)
	Rifampicina	Rifabutin	
Inhibidores de proteasa (IP)⁷⁵⁻⁸⁷			
Ritonavir ⁷⁵⁻⁷⁹	1: riesgo muy alto	2: riesgo alto	Ajustar la dosis de rifabutin 150 mg/48 horas, sin cambios en la de ritonavir
Indinavir ^{80,81}	1: riesgo muy alto	2: riesgo alto	Ajustar la dosis de rifabutin 150 mg/24 horas y la indinavir a 1.000 mg/8 horas
Saquinavir ^{75-79,82,83}	1: riesgo muy alto	2: riesgo alto	Utilizar dosis habitual de rifabutin (300 mg/día), sin cambios en la de saquinavir
Nelfinavir ^{75-79,84}	1: riesgo muy alto	2: riesgo alto	Ajustar la dosis de rifabutin 150 mg/24 horas y la nelfinavir a 1.000 mg/8 horas
Atazanavir ⁸⁵	1: riesgo muy alto	2: riesgo alto	Ajustar la dosis de rifabutin 150 mg/48 horas, sin cambios en la de atazanavir
Amprenavir ⁸⁶	1: riesgo muy alto	2: riesgo alto	Ajustar la dosis de rifabutin 150 mg/24 horas, sin cambios en la de amprenavir
Fosamprenavir ^{76,77}	1: riesgo muy alto	2: riesgo alto	Ajustar la dosis de rifabutin 150 mg/24 horas, sin cambios en la de fosamprenavir
Tipranavir ⁸²	1: riesgo muy alto	2: riesgo alto	Ajustar la dosis de rifabutin 150 mg/48 horas, sin cambios en la de tipranavir
Lopinavir/ritonavir ^{76,77,87}	1: riesgo muy alto	2: riesgo alto	Ajustar la dosis de rifabutin 150 mg/24 horas, sin cambios en la de lopinavir/ritonavir
Inhibidores de transcriptasa no análogos de nucleósidos (ITINN)^{17,75,76,89-95}			
Delavirdina ^{17,76,78,88}	1: riesgo muy alto	1: riesgo muy alto	Se considera totalmente contraindicada la combinación
Nevirapina ⁷⁶⁻⁹⁰	2: riesgo alto	3: riesgo medio	En general, no se recomienda ajuste de dosis con rifabutin. Con rifampicina podría ser necesario aumentar la dosis de 200 mg/12 horas a 300 mg/12 horas, y monitorizar la función hepática
Efavirenz ^{76,91-97}	2: riesgo alto	2: riesgo alto	Se recomienda aumentar la dosis de rifabutin a 450-600 mg/día y utilizar la dosis habitual de efavirenz (600 mg/día) ⁹⁷

³La rifampicina → rifabutin pueden inducir la CYP3A4 y aumentar el metabolismo de estos fármacos, lo que puede causar una disminución en sus concentraciones plasmáticas y respuesta virológica. A su vez, algunos IP o ITINN pueden modificar el metabolismo y concentraciones de las rifamicinas, especialmente por inhibición de la CYP3A4, por lo que pueden disminuir su metabolismo y aumentar las concentraciones plasmáticas y efectos tóxicos de la rifampicina y rifamicina, especialmente hepáticos y hematológicos.

Tabla VIII. Interacciones más relevantes mediadas por anticonvulsivantes clásicos^{4,17,98-100}

Grupo farmacológico o medicamentos afectados	Relevancia clínica: nivel			Comentarios y sugerencias (ver texto: rifamicinas con IP y rifamicinas con ITINN)
	Fenobarbital y primidona	Fenitoína	Carbamazepina	
Inhibidores de proteasa (IP)⁹⁸⁻¹⁰⁰				
Ritonavir	2: riesgo alto	2: riesgo alto	2: riesgo alto	Los anticonvulsivantes clásicos (excepto el ácido valproico) pueden causar ineffectividad de IP (incluyendo su combinación con dosis bajas de ritonavir) ⁹⁸ . Se recomienda utilizar anticonvulsivantes de segunda generación (gabapentina, lamotrigina, vigabatrina y topiramato). La gabapentina, debido a sus propiedades farmacológicas (no es metabolizada no afecta la actividad de la CYP) es considerada la opción más adecuada ^{99,100}
Indinavir	2: riesgo alto	2: riesgo alto	2: riesgo alto	
Saquinavir	2: riesgo alto	2: riesgo alto	2: riesgo alto	
Nelfinavir	2: riesgo alto	2: riesgo alto	2: riesgo alto	
Atazanavir	2: riesgo alto	2: riesgo alto	2: riesgo alto	
Amprenavir	2: riesgo alto	2: riesgo alto	2: riesgo alto	
Fosamprenavir	2: riesgo alto	2: riesgo alto	2: riesgo alto	
Tipranavir	2: riesgo alto	2: riesgo alto	2: riesgo alto	
Lopinavir/ritonavir	2: riesgo alto	2: riesgo alto	2: riesgo alto	El lopinavir/ritonavir puede, a su vez, disminuir las concentraciones de la fenitoína, debido a la inducción de la CYP2C9 ⁹⁸
Inhibidores de transcriptasa no análogos de nucleósidos (ITINN)^{17,42,99,100}				
Delavirdina	1: riesgo muy alto		1: riesgo muy alto	Delavirdina con cualquiera de los anticonvulsivantes clásicos (excepto ácido valproico) se considera contraindicada
Nevirapina	2: riesgo alto		2: riesgo alto	
Efavirenz	2: riesgo alto		2: riesgo alto	

⁴Los anticonvulsivantes clásicos pueden inducir la CYP3A4 y aumentar el metabolismo de los IP e ITINN, lo que puede causar una disminución en sus concentraciones plasmáticas y respuesta virológica.

Interacciones de rifamicinas con inhibidores de proteasa (IP) o con inhibidores de transcriptasa no análogos de nucleósidos (ITINN)⁷⁵⁻⁹⁷

–*Rifampicina e IP⁷⁵⁻⁷⁹*. En general, la utilización de rifampicina (debido a su potente efecto inductor, se prefiere la rifabutin) con un solo IP, incluyendo los más recientes, como el amprenavir y atazanavir, se considera contraindicada (nivel 1: riesgo muy alto), debido a que,

en la mayoría de los casos, la rifampicina genera concentraciones no virológicas de los IP. Además, la mayoría de las guías de tratamiento de pacientes con VIH/sida extienden esta contraindicación incluso a IP combinados con ritonavir, utilizado como agente de extensión farmacocinético (potenciador)⁴. Sin embargo, en el caso de saquinavir⁸², atazanavir⁸⁵ y lopinavir⁸⁷, algunos estudios muestran, que la adición de ritonavir podría neutralizar en cierto grado este efecto. En estos casos, la dosis de saquinavir/ritonavir se debe ajustar

400/400 mg/12 horas^{76,77,82}; la de lopinavir/ritonavir a 400/400 mg/12 horas o 800/200 mg/12 horas^{76,77,87}. Relacionado con la administración conjunta de saquinavir/ritonavir (1.000/100 mg/día) y rifampicina, algunos reportes de toxicidad hepática, recomiendan que se debería evitar dicha combinación¹⁴. Adicionalmente, estudios más recientes muestran que para alcanzar niveles adecuados de saquinavir con la administración de saquinavir/ritonavir se deberían utilizar dosis superiores a los 1.600/200 mg/día de esta combinación⁸³, situación que podría aumentar más la probabilidad de problemas de toxicidad hepática. Relacionado con la dosis de rifampicina (a pesar del posible efecto inhibidor de los IP), no se recomiendan cambios, pero sí la monitorización de la función hepática^{76,77,87}. En el caso del amprenavir⁸⁶, incluso con ritonavir a dosis bajas (100 ó 200 mg/día), se contraindica su utilización con rifampicina (nivel 1: riesgo muy alto)⁴.

–*Rifampicina e ITINN*^{75,76,88-96}. En general, la utilización de rifampicina con delavirdina⁸⁸ se considera contraindicada (nivel 1: riesgo muy alto). Por su parte, en los casos de la necesidad de utilizar simultáneamente rifampicina con efavirenz, existe la recomendación de aumentar la dosis del ITINN de 600 a 800 mg/día^{4,91}. Sin embargo, estudios recientes realizados en pacientes de 50 kg de peso en Tailandia e infectados con VIH y con tuberculosis, en tratamiento con rifampicina y TARGA, señalan que la utilización de la dosis habitual de efavirenz (600 mg/día) es suficiente para alcanzar los niveles y efectos con el ITINN a las 24 y 48 semanas^{92,93}. Similarmente, resultados alcanzados en pacientes africanos avalan la utilización de 600 mg/día de efavirenz⁹⁴. A lo que se suma, la existencia de reportes de toxicidad con efavirenz a dosis de 800 mg/día⁹⁵. Por lo anterior, se considera que en pacientes de raza negra y con un peso inferior a 55 kg, al igual que de origen hispanico o asiático en quienes se haya evidencia de susceptibilidad a efectos tóxicos del efavirenz, se debería utilizar 600 mg/día de este ITINN⁹⁶. Similar a los casos en los que es necesario utilizar conjuntamente este antibiótico con los IP, no se recomiendan ajustes en la pauta de la rifampicina.

Por lo anterior, de forma general, se puede establecer que: a) en pacientes recibiendo TARGA se debe preferir la utilización de rifabutina a la de rifampicina, debido a su notorio menor efecto inductor enzimático; b) se debe evitar la utilización de IP solos con rifampicina; c) algunos estudios muestran que la rifampicina se podría utilizar con saquinavir, atazanavir y lopinavir potenciados con ritonavir; sin embargo se considera que se necesita de más estudios que mejoren la evidencia de la efectividad y seguridad de dichas combinaciones; d) la utilización de delavirdina con rifampicina o rifabutina se considera contraindicada de forma absoluta; y e) en la mayoría de los casos en los que se combine rifabutina o rifampicina con IP, se debe ajustar la pauta y monitorizar la posible toxicidad, especialmente hepática por rifamicinas.

Hipérico (hierba de San Juan) como inductor enzimático y antirretrovirales¹⁰¹⁻¹⁰³

En general, debido a la alta probabilidad de generar fracaso terapéutico, la combinación de este antidepresivo fitoterapéutico con los IP o los ITINN se considera contraindicada (nivel 1: riesgo muy alto). Se dispone de varios informes de casos de fracaso terapéutico de ritonavir y nevirapina asociado a la utilización de este fitoterapéutico^{19,101,102}. Además del posible efecto inductor del metabolismo sistémico mediado por la CYP3A4, parece ser que también el efecto de este producto podría estar asociado a una modificación en el metabolismo presistémico (mediado por la CYP3A4 extrahepática) y/o en la actividad de la Gp-P (interacciones relacionadas con la biodisponibilidad)¹⁰³.

INTERACCIONES RELACIONADAS CON LA BIODISPONIBILIDAD^{3,4,14,17,104-116}

Relacionadas con cambios en el pH gastrointestinal

En general, se puede establecer que el aumento del pH gastrointestinal puede afectar la cantidad absorbida de delavirdina^{4,17}, indinavir, fosamprenavir, tipranavir⁵² y atazanavir^{4,18,104}. Sin embargo, conviene precisar algunos aspectos:

–La administración conjunta de atazanavir con inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol)¹⁰⁴ se considera contraindicada (nivel 2: riesgo alto), al igual que la de delavirdina con antihistamínicos H₂ (cimetidina, ranitidina, famotidina y nizatidina) e inhibidores de la bomba de protones (nivel 2: riesgo alto), debido a que se produce una disminución cercana al 90% en la cantidad absorbida y, por tanto, en los niveles y efectos de este antirretroviral, lo que puede llevar al fracaso terapéutico⁴. En el caso de atazanavir, la famotidina se puede utilizar como alternativa del omeprazol, espaciando en unas 10 horas su administración. Un resultado similar puede alcanzarse con la adición de ritonavir a bajas dosis (100 mg), a los 300 mg/día atazanavir, o con el aumento de la dosis a 400 mg/día de atazanavir¹⁴.

–La administración conjunta de antiácidos parece no afectar significativamente la cantidad absorbida de fosamprenavir¹⁰⁵.

–La absorción de delavirdina se disminuye de forma notoria a valores de pH inferiores a 3. Por ello, su administración con antiácidos puede causar una disminución en sus niveles y efectos (nivel 3: riesgo medio), y se recomienda espaciar su administración, mínimo una hora¹⁷.

–En general, la administración de didanosina como comprimido buferizado puede disminuir la absorción, niveles y efectos de delavirdina o de indinavir (y de otros fármacos que requieren de un medio ácido para su absorción), debido a que los excipientes de la didanosina

aumentan el pH por encima de 3. Sin embargo, la incorporación de la didanosina en una nueva forma farmacéutica (cápsula con gránulos de recubrimiento entérico) minimiza este efecto, tal como lo evidencian los resultados de estudios realizados con fármacos cuya biodisponibilidad puede disminuirse por interacciones con antiácidos, como es el caso del indinavir, ketoconazol y ciprofloxacino¹⁰⁶. Además, el efecto del comprimido buferizado no puede generalizarse para los fármacos que requieren un pH ácido para su absorción, como es el caso del itraconazol o fluconazol, cuya biodisponibilidad no se ve alterada, cuando se administran simultáneamente con didanosina, independiente de la forma farmacéutica utilizada¹⁰⁷.

–Relacionado con este tipo de mecanismo, en general, los alimentos (interacciones medicamento-alimentos) pueden disminuir la cantidad absorbida y efectos de varios antirretrovirales. Por ejemplo, en el caso de la didanosina (comprimido buferizado y cápsula con gránulos de recubrimiento entérico) existe la recomendación de tomar en ayunas (2 horas antes o dos horas después de los alimentos)¹⁰⁸, debido a que se puede generar una disminución en la cantidad absorbida entre el 18 y 55% (nivel 3: riesgo medio)^{109,110}. Efecto que es minimizado cuando la didanosina se administra conjuntamente con la combinación indinavir/ritonavir¹⁰⁸ o con el tenofovir¹⁰⁹ (ver más adelante interacción didanosina y tenofovir).

Interacciones relacionadas con el metabolismo presistémico y/o la actividad de la glicoproteína-P

–En general los IP, en especial el ritonavir, tienen la capacidad de inhibir la actividad secretora de la Gp-P, mecanismo que explica, en parte, el efecto sobre los niveles y resultados clínicos con algunos fármacos³⁸, como sucede con la ciclosporina¹¹¹ y la digoxina¹¹². El ritonavir tiene además la capacidad de inhibir la actividad de la Gp-P renal, lo que puede causar una disminución en el aclaramiento renal de la digoxina, asociada a un aumento en los niveles y efectos de este fármaco¹¹³.

–La administración simultánea de saquinavir 500 mg (con dosis bajas de ritonavir) con omeprazol se asocia aun aumento del 82% en el ABC del saquinavir. Aunque el mecanismo no es claro, se cree que este efecto se debe a que el omeprazol puede inhibir la actividad de la Gp-P y otros transportadores de membrana¹¹⁴. De forma similar, la biodisponibilidad del saquinavir se incrementa, de forma significativa, cuando se administra con cimetidina⁶⁰, ranitidina o con los alimentos, efecto que es independiente del aumento del pH¹¹⁵. Estos hallazgos podrían llevar a pensar que probablemente los alimentos aumenten la solubilidad y disminuyan el efecto de primer paso hepático, mientras que el efecto de la cimetidina, ranitidina y omeprazol, similar a como se ha visto con otros inhibidores reconocidos de la CYP3A4 intestinal y

hepática puede estar relacionado con la disminución del metabolismo presistémico y, en menor medida, de la actividad de la Gp-P intestinal¹¹⁶.

Relacionado con las interacciones farmacocinéticas, de forma similar a lo que se ha podido establecer para las interacciones de los medicamentos en general, en el caso de los antirretrovirales, cerca del 80% de las interacciones de relevancia clínica están relacionadas con cambios en el aclaramiento sistémico de los fármacos, debidos a la inhibición o a la inducción sistémica de la actividad metabólica de la CYP450, en especial la CYP3A4; mientras que un 15% está asociado a cambios en la biodisponibilidad, debido a variaciones en el pH gastrointestinal, en el aclaramiento presistémico (mediado por la CYP3A4) o en la actividad transportadora de la glicoproteína-P (Gp-P).

INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS DE RELEVANCIA CLÍNICA EN PACIENTES INFECTADOS CON VIH/SIDA

–*Lamivudina y emtricitabina*: su combinación se considera inadecuada, debido a que tienen mínimo efecto aditivo, acompañado de un perfil similar de resistencia⁴ (nivel 2: riesgo alto).

–*Estavudina y zidovudina*: su combinación se considera inadecuada, debido a que por su similitud química se puede producir una competición por su fosforilación intracelular (la zidovudina inhibe la fosforilación y efectos de la estavudina)¹¹⁷ llevando a posibles problemas de ineffectividad de la terapia (nivel 2: riesgo alto). Relacionado con esta interacción, es importante tener presente que la exposición previa del paciente a zidovudina (de 2 a 45 meses) no altera la capacidad del paciente de fosforilar la estavudina¹¹⁸. Por el mismo mecanismo, la combinación lamivudina y zalcitabina se considera inadecuada, debido a que la lamivudina inhibe la fosforilación de la zalcitabina, lo que puede causar fracaso de la terapia (nivel 2: riesgo alto)^{4,119,120}.

–*Abacavir, tenofovir y lamivudina (o emtricitabina) como triple terapia ITIAN*: esta combinación se considera contraindicada, debido a la aparición rápida de fracaso virológico, cuando se utiliza como terapia inicial (nivel 2: riesgo alto)⁴. Lo mismo se tiene establecido para la combinación triple de estos otros ITIAN: tenofovir, didanosina y lamivudina (emtricitabina)⁴.

–*Amprenavir y fosamprenavir*: esta combinación se considera contraindicada debido a que el fosamprenavir es un profármaco del amprenavir, por tanto su utilización conjunta aumenta el riesgo de problemas de inseguridad sin beneficios adicionales (nivel 2: riesgo alto)⁴.

–En general, en un paciente la utilización de fármacos que tengan un perfil de inseguridad similar genera un aumento en la probabilidad y severidad de efectos adversos, como es el caso de:

- Estavudina y didanosina: su combinación se considera contraindicada de forma absoluta (nivel 1: riesgo muy alto), debido al aumento en la probabilidad de sinergismo significativo de problemas de inseguridad asociados a toxicidad mitocondrial y que se pueden manifestar, especialmente, en forma de neuropatía periférica, pancreatitis y acidosis láctica^{4,121-123}. En el mismo sentido, las combinaciones didanosina con zalcitabina y estavudina con zalcitabina, debido al aumento en la probabilidad y severidad de neuropatía periférica^{124,125}, se consideran contraindicadas (nivel 1: riesgo muy alto).

–En general, los ITIAN (menor riesgo con abacavir y lamivudina) tienen la propiedad de inhibir de forma competitiva la ADN polimerasa gamma mitocondrial, enzima responsable de la reparación del ADN mitocondrial asociada a alteraciones oxidativas¹²⁶. Por ello, el uso de los ITIAN puede llevar a la depleción del ADN y desacople de la cadena respiratoria mitocondrial y, con ello, a la acumulación de radicales y ácidos grasos libres, al igual que ácidos dicarboxílicos, responsables de la toxicidad mitocondrial asociada a este grupo de fármacos¹²⁷.

- Zidovudina y ganciclovir: su utilización simultánea aumenta la probabilidad de desarrollo de supresión de la médula ósea, asociada a la aparición de toxicidad hematológica grave e infecciones que pueden comprometer la vida de los pacientes, incluyendo la progresión de la infección por citomegalovirus (nivel 1: riesgo muy alto)¹²⁸. Relacionado con este tipo de interacción, otra combinación con toxicidad hematológica aditiva es zidovudina con ribavirina, asociada a un aumento del riesgo de anemia (nivel 2: riesgo alto)⁴.

- Didanosina y ribavirina: aumenta la probabilidad de toxicidad mitocondrial, lo que puede llevar a la aparición de acidosis láctica y pancreatitis^{129,130} (nivel 2: riesgo alto). En el mismo sentido, la combinación de didanosina con adefovir aumenta el riesgo de pancreatitis¹³⁰ (nivel 2: riesgo alto).

- Atazanavir e indinavir: su utilización simultánea aumenta la probabilidad de desarrollo de hiperbilirrubinemia (nivel 2: riesgo alto)⁴.

- Medicamentos con toxicidad hepática aditiva: en general la utilización concomitante de medicamentos hepatotóxicos genera una mayor probabilidad de la aparición de alteraciones en este órgano, como ocurre con la administración de rifampicina con isoniazida¹³¹ o con pirazinamida en el tratamiento de la tuberculosis¹³²; al igual que con la utilización simultánea de paracetamol y zidovudina¹³³ (niveles 2 ¿ó 3?: riesgo alto ¿o medio?).

- Medicamentos con toxicidad renal aditiva: la utilización simultánea de fármacos tóxicos renales aumenta la probabilidad de aparición de problemas a este nivel, como sucede con adefovir, aciclovir (vía intravenosa), cidofovir, foscarnet, indinavir, ritonavir, tenofovir, pentamidina, aminoglicósidos y anfotericina B¹³⁴ (niveles 2 ¿ó 3?: riesgo alto ¿o medio?).

INTERACCIONES MEDICAMENTO-ENFERMEDAD (SITUACIÓN FISIOPATOLÓGICA O FISIOLÓGICA) DE RELEVANCIA CLÍNICA EN PACIENTES INFECTADOS CON VIH/SIDA

Embarazo

–Amprenavir en solución oral, debido al alto contenido de propilenglicol, como excipiente, puede generar problemas de toxicidad (nivel 2: riesgo alto)⁴.

–Efavirenz (especialmente durante el primer trimestre) por su posible riesgo teratogénico pertenece a la categoría D¹³⁵ (nivel 2: riesgo alto)⁴.

–Didanosina, debido a que existen reportes de acidosis láctica grave e incluso mortal (nivel 2: riesgo alto)⁴.

–Estavudina, debido a que existen reportes de acidosis láctica grave e incluso mortal (nivel 2: riesgo alto)⁴.

Fallo hepático moderado (Child Pugh: 7-9 puntos) o grave (Child Pugh: más de 9 puntos)

–ITINN e IP. En general este grupo de fármacos se debe utilizar con precaución o evitar su uso en pacientes con fallo hepático moderado o grave (nivel 3: riesgo medio)⁴.

–Amprenavir, fosamprenavir, evitar su uso en fallo hepático grave (nivel 3: riesgo medio)^{4,136}.

–Amprenavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir, su utilización está contraindicada en fallo hepático grave (nivel 2: riesgo alto)^{4,136}.

Niños menores de 4 años

Amprenavir solución oral, debido al alto contenido de propilenglicol, como excipiente, puede generar problemas de toxicidad (nivel 2: riesgo alto)⁴.

Mujeres con recuentos de linfocitos CD4 > 250 células/mm³ o en hombres > 400 células/mm³

En estos grupos de pacientes existen informes de alteraciones hepáticas serias, en algunos casos fatales (nivel 2: riesgo alto)⁴, atribuidas a nevirapina.

Cirrosis

La combinación de didanosina y ribavirina puede generar descompensación hepática en el paciente. Por ello, dicha combinación se considera contraindicada en pacientes con fibrosis hepática avanzada (nivel 2: riesgo alto)¹³⁰.

VIH

La utilización de rifapentina (rifamicina) se considera inadecuada, debido a una menor efectividad en la prevención del desarrollo de tuberculosis en este grupo de pacientes; motivo por el que se podría considerar como una posible interacción medicamento-enfermedad (nivel 2: riesgo alto)⁴.

OTRAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE RELEVANCIA CLÍNICA EN PACIENTES INFECTADOS CON VIH/SIDA CON MECANISMOS DIFERENTES O NO MUY CLAROS AÚN

Zidovudina e inductores enzimáticos

La zidovudina es metabolizada e inactivada por la glucoronil-transferasa; por ello, inductores o inhibidores de esta enzima pueden afectar sus niveles y efectos¹³⁷. Por ejemplo, la rifampicina puede aumentar el metabolismo y disminuir los niveles y efectos de la zidovudina¹³⁸.

Tenofovir y didanosina

El tenofovir aumenta los niveles y efectos tóxicos de la didanosina (en especial pancreatitis)¹³⁹, al parecer por inhibición de su metabolismo por la fosforilasa nucleosídica de purinas¹⁴⁰; motivo por el que se recomienda reducir la dosis de 400 mg a 250 mg/24 horas en pacientes de menos de 60 kg de peso^{109,139,141}. Además (incluso a dicha dosis) se deben vigilar signos y síntomas de toxicidad de la didanosina (elevación significativa en los valores séricos de la amilasa o lipasa, neuropatía, parestesias, náuseas, vómitos y dolor abdominal)⁴; debido a que existen informes de casos de toxicidad de didanosina (acidosis láctica mortal¹⁴² y fallo hepático agudo¹⁴³), con dosis de 200 mg/día, especialmente en mujeres con 60 o menos kilos de peso. Un efecto similar podría observarse con la administración de la didanosina con otros fármacos con capacidad de inhibir la fosforilasa nucleosídica de purinas, como es el caso del alopurinol, ganciclovir¹⁴⁰ y valganciclovir¹⁴⁴. Relacionado con la combinación didanosina y tenofovir, además de los posibles problemas de inseguridad, puede aparecer disminución en los niveles de linfocitos CD4, lo que lleva a recomendar que se evite esta combinación^{145,146} (nivel 1 ¿ó 2?: riesgo muy alto ¿o alto?). De forma similar, la combinación didanosina y ganciclovir también se ha relacionado con una disminución en los niveles de linfocitos CD4 (nivel 2: riesgo alto)¹⁴⁴.

Amprenavir en solución oral (excipiente propilenglicol) y ritonavir oral (excipiente etanol)

Debido a que el propilenglicol y el etanol son metabolizados por la misma enzima, se puede presentar acumu-

lación y toxicidad de uno o de los dos vehículos⁴. Relacionado también con la presencia de excipientes, la utilización de la solución oral de lopinavir/ritonavir (4,2% en etanol) conjunta con metronidazol o disulfiram, sustancias con capacidad de inhibir la alcohol deshidrogenasa, puede llevar a la aparición de efecto disulfiram³⁶⁻³⁸.

Atazanavir y tenofovir

El tenofovir disminuye los niveles del atazanavir en un mecanismo por establecer, por lo que se recomienda utilizar atazanavir (300 mg) combinado con ritonavir a dosis bajas (100 mg) como agente potenciador¹⁴⁷. Aunque el lopinavir/ritonavir y el atazanavir pueden aumentar los niveles y efectos tóxicos (renales) del tenofovir¹³⁰, no se ha documentado el efecto inductor del tenofovir sobre el metabolismo de otros IP diferentes al atazanavir¹⁴⁸.

Saquinavir y adefovir

El adefovir (antiviral utilizado en el tratamiento de la hepatitis B) disminuye los niveles y efectos del saquinavir¹³⁰.

Tenofovir e inductores enzimáticos

Los ITIAN con capacidad inductora (efavirenz y nevirapina)¹⁴⁹ y, al parecer, la rifampicina¹⁵⁰ no generan variación en los niveles y efectos del tenofovir, por tanto no se recomienda ajustar la dosis de ninguno de los fármacos, en los casos en que sea necesario utilizar dichas combinaciones.

Cápsulas de amprenavir, niveles de vitamina E y warfarina

Las cápsulas de amprenavir contienen una cantidad de vitamina E que supera la dosis diaria recomendada; por ello, en pacientes en tratamiento con amprenavir en dicha forma de dosificación, debe evitarse la suplementación con dicha vitamina⁴. Relacionado con este aspecto, en los pacientes en tratamiento con warfarina, los niveles altos de vitamina E (asociados a ingestas superiores a las 400 unidades internacionales por día) aumentan el riesgo de hemorragia^{151,152}.

Inhibidores por excelencia e IP

Algunos inhibidores enzimáticos reconocidos, caso del ketoconazol, pueden disminuir la actividad secretora de la Gp-P de localización extraintestinal, y aumentar los niveles y efectos de los IP, caso del ritonavir y saquinavir,

en ciertos espacios o sitios del organismo, como el líquido cerebroespinal^{36,37,153-155}.

Rosiglitazona y nevirapina

La rosiglitazona, al parecer por aumento de la actividad de la CYP3A4 o de la Gp-P, puede disminuir los niveles de nevirapina, dicho efecto se pierde cuando se utiliza lopinavir/ritonavir, además de nevirapina¹⁵⁶. Por lo que se recomienda vigilar los niveles y efectos de nevirapina, cuando se utiliza conjuntamente con rosiglitazona (nivel 2: riesgo alto).

DISCUSIÓN

En los pacientes infectados con el VIH/sida, la propuesta desarrollada de forma general para todo tipo de interacciones medicamentosas³ parece ser funcional para establecer y utilizar la relevancia clínica de las interacciones en pacientes con VIH/sida. Además, se observa que, en este grupo de pacientes, se sigue un patrón similar del porcentaje de interacciones farmacocinéticas, que resultan de relevancia clínica³. En el caso de las relacionadas con inducción o inhibición de la actividad metabólica sistémica del hígado (relacionada, para un grupo importante de fármacos, con el aclaramiento sistémico) se aproxima de forma notoria al 80%. Por su parte, las relacionadas con la biodisponibilidad, incluyendo las interacciones relacionadas con cambios en el pH gastrointestinal, el metabolismo presistémico o la actividad transportadora de la Gp-P, rondan el 15%. Por ello, en pacientes en tratamiento con TARGA, la determinación y evaluación de la relevancia clínica de una interacción farmacocinética se fundamenta en el entendimiento y en la utilización de los conceptos relacionados con la estimulación y, especialmente, con la inhibición enzimática (fundamentalmente de las subfamilias CYP3 y CYP2) y, en menor medida, con la absorción (especialmente con cambios en el metabolismo presistémico del fármaco y/o en la actividad transportadora de la Gp-P).

En general, en un paciente utilizando más de un medicamento con capacidad diferente de modificar la actividad enzimática de la CYP3A4 y/o la Gp-P, uno(s) inducir y otro(s) inhibir, resulta complejo predecir el efecto neto en los niveles y efectos de los fármacos cuyo metabolismo es afectado⁷⁸. Por ello, desde una perspectiva teórica, se requiere evitar al máximo la utilización de este tipo de regímenes, lo cual normalmente dista de la realidad clínica en pacientes con VIH/sida. Por tanto, es evidente la necesidad de diseñar y realizar estudios clínicos, con el objetivo de valorar el impacto generado por la administración conjunta de varios fármacos utilizados habitualmente en pacientes infectados con VIH y con efecto "sinérgico o antagónico" sobre la actividad de la familia CYP450, en especial la CYP3A4 o la Gp-P, que proporcionen detalles más precisos de lo que podría suceder sobre la actividad de estas sustancias. En este sentido, trabajos realizados para establecer la influencia de varios antirretrovirales sobre la actividad de la CYP3A muestran que el efecto inhibitor del ritonavir o nelfinavir se conserva y contrarresta el efecto inductor del efavirenz o nevirapina, si se administran conjuntamente. Adicionalmente, se encuentra que la administración crónica de ritonavir (200 mg/día) o nelfinavir (2,5 gramos/12 horas) no aumenta la actividad de la CYP3A^{157,158}.

Como sucede con el abordaje farmacoterapéutico de otros pacientes, es importante sistematizar, difundir y utilizar guías y recomendaciones basadas en los resultados de estudios que indican qué combinaciones, de un fármaco determinado de un grupo farmacológico en pacientes recibiendo TARGA, son las más adecuadas, desde el punto de vista de menor probabilidad de las interacciones, lo cual debe llevar a una disminución de la utilización de las menos adecuadas, tal como lo evidencian estudios realizados en otros países¹⁵⁹. Además, el desarrollo de programas informáticos que consideren la gravedad del efecto, la probabilidad de ocurrencia (frecuencia) y la evidencia (calidad y cantidad de bibliografía que soporta la interacción) para establecer la relevancia clínica de las interacciones podría ser un aporte notorio al manejo de las interacciones medicamentosas en pacientes con VIH/sida.

Bibliografía

1. Grimes RM, Lal L, Lewis ST. Frequency of medical history items, drug interactions, and lifestyle characteristics that may interfere with antiretroviral medications. *HIV Clin Trials* 2002; 3: 161-7.
2. Kashuba ADM. Drug-drug interactions and the pharmacotherapy of HIV infection. *Top HIV Med* 2005; 13: 64-9.
3. Amariles P, Giraldo NA, Faus MJ. Interacciones medicamentosas: aspectos generales y aproximación para establecer y utilizar su relevancia clínica. *Med Clin (Barc)* 2007; 129: 27-35.
4. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adult and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. October 10, 2006; 1-113. Available at: <http://www.aidsinfo.nih.gov/Content-Files/AdultandAdolescentsGL.pdf> (Accessed May 27 2007).
5. Krikorian SA, Rudorf DC. Drug-drug interactions and HIV therapy: What should pharmacists know? *J Pharm Pract* 2005; 18: 278-94.
6. Young B. Review: Mixing new cocktails: Drug interactions in antiretroviral regimens. *AIDS Patient Care STDS* 2005; 19: 286-97.
7. Rathbun RC, Rossi DR. Low-dose ritonavir for protease inhibitor pharmacokinetic enhancement. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 702-6.
8. Acosta EP. Pharmacokinetic enhancement of protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29 (Supl. 1): S11-8.
9. Zeldin RK, Petruschke RA. Pharmacological and therapeutic properties of ritonavir-boosted protease inhibitor therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 4-9.

10. Nettles RE, Kieffer TL, Parsons T, Johnson J, Cofrancesco J Jr, Gallant JE, et al. Marked intraindividual variability in antiretroviral concentrations may limit the utility of therapeutic drug monitoring. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1189-96.
11. Justesen US. Therapeutic drug monitoring and human immunodeficiency virus (HIV) antiretroviral therapy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 98: 20-31.
12. Wertheimer BZ, Freedberg KA, Walensky RP, Yazdanapah Y, Losina E. Therapeutic drug monitoring in HIV treatment: A literature review. *HIV Clin Trials* 2006; 7: 59-69.
13. Piscitelli SC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N Engl J Med* 2001; 344: 984-96.
14. Kashuba ADM. Drug-drug interactions and the pharmacotherapy of HIV infection. *Top HIV Med* 2005; 13: 64-9.
15. Robertson SM, Penzak SR, Pau AK. Drug interactions in the management of HIV infection. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 233-53.
16. Boffito M, Maitland D, Pozniak A. Practical perspectives on the use of tipranavir in combination with other medications: Lessons learned from pharmacokinetic studies. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 130-9.
17. Tran JQ, Gerber JG, Kerr BM. Delavirdine: Clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 207-26.
18. DeSilva KE, Le Flore DB, Marston BJ, Rimland D. Serotonin syndrome in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy and fluoxetine. *AIDS* 2001; 15: 1281-5.
19. Winston A, Boffito M. The management of HIV-1 protease inhibitor pharmacokinetic interactions. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 1-5.
20. Busti AJ, Hall RG, Margolis DM. Atazanavir for the treatment of human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 1732-47.
21. Hare CB, Vu MP, Grunfeld C, Lampiris HW. Simvastatin-nelfinavir interaction implicated in rhabdomyolysis and death. *Clin Infect Dis* 2002; 35: e111-2.
22. Fichtenbaum CJ, Gerber JG. Interactions between antiretroviral drugs and drugs used for the therapy of the metabolic complications encountered during HIV infection. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 1195-211.
23. Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL, Segal Y, Aberg JA, Blaschke T, et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. *AIDS* 2002; 16: 569-77.
24. Sax PE. Strategies for management and treatment of dyslipidemia in HIV/AIDS. *AIDS Care* 2006; 18: 149-57.
25. Benesic A, Zilly M, Kluge F, Weissbrich B, Winzer R, Klinker H, et al. Lipid lowering therapy with fluvastatin and pravastatin in patients with HIV infection and antiretroviral therapy: Comparison of efficacy and interaction with indinavir. *Infection* 2004; 32: 229-33.
26. Jacobson TA. Comparative pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin when coadministered with cytochrome P450 inhibitors. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1140-6.
27. Aberg JA, Rosenkranz SL, Fichtenbaum CJ, Alston BL, Brobst SW, Segal Y, et al. Pharmacokinetic interaction between nelfinavir and pravastatin in HIV-seronegative volunteers: ACTG Study A5108. *AIDS* 2006; 20: 725-9.
28. Sudano I, Spieker LE, Noll G, Corti R, Weber R, Luscher TF. Cardiovascular disease in HIV infection. *Am Heart J* 2006; 151: 1147-55.
29. Bays H. Statin safety: An overview and assessment of the data-2005. *Am J Cardiol* 2006; 97 (Supl. 1): 6C-26C.
30. Cooper KJ, Martin PD, Dane AL, Warwick MJ, Schneck DW, Cantarini MV. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 322-9.
31. Wire MB, Shelton MJ, Studenberg S. Fosamprenavir: Clinical pharmacokinetics and drug interactions of the amprenavir prodrug. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45: 137-68.
32. Arrington-Sanders R, Hutton N, Siberry GK. Ritonavir-fluticasone interaction causing Cushing syndrome in HIV-infected children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 1044-8.
33. Armstrong SC, Cozza KL. Pharmacokinetic drug interactions of morphine, codeine, and their derivatives: Theory and clinical reality, Part I. *Psychosomatics* 2003; 44: 167-71.
34. Armstrong SC, Cozza KL. Pharmacokinetic drug interactions of morphine, codeine, and their derivatives: Theory and clinical reality, Part II. *Psychosomatics* 2003; 44: 515-20.
35. von Moltke LL, Greenblatt DJ, Duan SX, Daily JP, Harmatz JS, Shader RI. Inhibition of desipramine hydroxylation (Cytochrome P450-2D6) in vitro by quinidine and by viral protease inhibitors: Relation to drug interactions in vivo. *J Pharm Sci* 1998; 87: 1184-9.
36. Cvetkovic RS, Goa KL. Lopinavir/ritonavir: A review of its use in the management of HIV infection. *Drugs* 2003; 63: 769-802.
37. Oldfield V, Plosker GL. Lopinavir/ritonavir: A review of its use in the management of HIV infection. *Drugs* 2006; 66: 1275-99.
38. de Maat MM, Ekhardt GC, Huitema AD, Koks CH, Mulder JW, Beijnen JH. Drug interactions between antiretroviral drugs and comedicated agents. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 223-82.
39. Carrier MB, Molina G, Kato M. Citalopram treatment of major depressive disorder in Hispanic HIV and AIDS patients: A prospective study. *Psychosomatics* 2004; 45: 210-6.
40. Caballero J, Nahata MC. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in the treatment of depression in adults with HIV. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 141-5.
41. Isbister GK, Buckley NA. The pathophysiology of serotonin toxicity in animals and humans. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28: 205-14.
42. Tseng AL, Foisy MM. Significant interactions with new antiretrovirals and psychotropic drugs. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 461-73.
43. Huang L, Wring SA, Woolley JL, Brouwer KR, Serabjit-Singh C, Polli JW. Induction of P-glycoprotein and cytochrome P450 3A by HIV protease inhibitors. *Drug Metab Dispos* 2001; 29: 754-60.
44. Taburet AM, Raguin G, Le Tiec C, Droz C, Barrail A, Vincent I, et al. Interactions between amprenavir and the lopinavir-ritonavir combination in heavily pretreated patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 310-23.
45. Tran JQ, Petersen C, Garrett M, Hee B, Kerr BM. Pharmacokinetic interaction between amprenavir and delavirdine: Evidence of induced clearance by amprenavir. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 615-26.
46. Kashuba AD, Tierney C, Downey GF, Acosta EP, Vergis EN, Klingman K, et al. Combining fosamprenavir with lopinavir/ritonavir substantially reduces amprenavir and lopinavir exposure: ACTG protocol A5143 results. *AIDS* 2005; 19: 145-52.
47. Mauss S, Scholten S, Wolf E, Berger F, Schmutz G, Jaeger H, et al. A prospective, controlled study assessing the effect of lopinavir on amprenavir concentrations boosted by ritonavir. *HIV Med* 2004; 5: 15-7.
48. Colombo S, Buclin T, Franc C, Guignard N, Khonkarly M, Tarr PE, et al. Ritonavir-boosted atazanavir-lopinavir combination: A pharmacokinetic interaction study of total, unbound plasma and cellular exposures. *Antivir Ther* 2006; 11: 53-62.
49. Ribera E, Azuaje C, López RM, Díaz M, Feijoo M, Pou L, et al. Atazanavir and lopinavir/ritonavir: Pharmacokinetics, safety and efficacy of a promising double-boosted protease inhibitor regimen. *AIDS* 2006; 20: 1131-9.
50. Ford J, Boffito M, Maitland D, Hill A, Back D, Khoo S, et al. Influence of atazanavir 200 mg on the intracellular and plasma pharmacokinetics of saquinavir and ritonavir 1600/100 mg administered once daily in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 1009-16.
51. Polk RE, Crouch MA, Israel DS, Pastor A, Sadler BM, Chittick GE, et al. Pharmacokinetic interaction between ketoconazole and amprenavir after single doses in healthy men. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 1378-84.
52. Vourvahis M, Kashuba AD. Mechanisms of pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions associated with ritonavir-enhanced tipranavir. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 888-909.
53. Brophy DF, Israel DS, Pastor A, Gillotin C, Chittick GE, Symonds WT, et al. Pharmacokinetic interaction between amprenavir and clarithromycin in healthy male volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 978-84.
54. Ray WA, Murray KT, Meredith S, Narasimhulu SS, Hall K, Stein CM. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1089-96.
55. Jain AK, Venkataraman R, Shapiro R, Scantlebury VP, Potdar S, Bonham CA, et al. The interaction between antiretroviral agents and tacrolimus in liver and kidney transplant patients. *Liver Transpl* 2002; 8: 841-5.

56. Vogel M, Voigt E, Michaelis HC, Sudhop T, Wolff M, Turler A, et al. Management of drug-to-drug interactions between cyclosporine A and the protease-inhibitor lopinavir/ritonavir in liver-transplanted HIV-infected patients. *Liver Transpl* 2004; 10: 939-44.
57. Solas C, Poizot-Martin I, Drogoul MP, Ravoux I, Dhiver C, Lafeuille A, et al. Therapeutic drug monitoring of lopinavir/ritonavir given alone or with a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 436-40.
58. Dailly E, Allavena C, Raffi F, Jolliet P. Pharmacokinetic evidence for the induction of lopinavir metabolism by efavirenz. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60: 32-4.
59. Bergshoeff AS, Fraaij PL, Ndagijimana J. Increased dose of lopinavir/ritonavir compensates for efavirenz-induced drug-drug interaction in HIV-1-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39: 63-8.
60. Boffito M, Carriero P, Trentini L. Pharmacokinetics of saquinavir co-administered with cimetidine. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 1081-4.
61. Dailly E, Tribut O, Tattevin P, Arvieux C, Perré P, Raffi F, et al. Influence of tenofovir, nevirapine and efavirenz on ritonavir-boosted atazanavir pharmacokinetics in HIV-infected patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 523-6.
62. Back D, Gibbons S, Khoo S. Pharmacokinetic drug interactions with nevirapine. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34 (Supl. 1): S8-14.
63. DeJesus E, Piliero PJ, Summers K, Wire MB, Stein DS, Masterman A, et al. Interaction between fosamprenavir, with and without ritonavir, and nevirapine in human immunodeficiency virus-infected subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3157-9.
64. Gerber JG, Rosenkranz SL, Fichtenbaum CJ, Vega JM, Yang A, Alston BL, et al. Effect of efavirenz on the pharmacokinetics of simvastatin, atorvastatin, and pravastatin: Results of AIDS Clinical Trials Group 5108 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39: 307-12.
65. Altice FL, Friedland GH, Cooney EL. Nevirapine induced opiate withdrawal among injection drug users with HIV infection receiving methadone. *AIDS* 1999; 13: 957-62.
66. Stocker H, Kruse G, Kreckel P. Nevirapine significantly reduces the levels of racemic methadone and (R)-methadone in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4148-53.
67. Bruce RD, Altice FL, Gourevitch MN, Friedland GH. Pharmacokinetic drug interactions between opioid agonist therapy and antiretroviral medications: Implications and management for clinical practice. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41: 563-72.
68. Clarke SM, Mulcahy FM, Tjia J, Reynolds HE, Gibbons SE, Barry MG, et al. The pharmacokinetics of methadone in HIV-positive patients receiving the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51: 213-7.
69. Mildvan D, Yarrish R, Marshak A, Hutman HW, McDonough M, Lamson M, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and ethinyl estradiol/norethindrone when administered concurrently to HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29: 471-7.
70. Saraga M, Preisig M, Zullino DF. Reduced valproate plasma levels possible after introduction of efavirenz in a bipolar patient. *Bipolar Disord* 2006; 8: 415-7.
71. Ouellet D, Hsu A, Qian J, Locke CS, Eason CJ, Cavanaugh JH, et al. Effect of ritonavir on the pharmacokinetics of ethinyl estradiol in healthy female volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 111-6.
72. Touzot M, Beller CL, Touzot F, Louet AL, Piketty C. Dramatic interaction between levothyroxine and lopinavir/ritonavir in a HIV-infected patient. *AIDS* 2006; 20: 1210-2.
73. Van der Lee MJ, Dawood L, ter Hofstede HJ, de Graaff-Teulen MJ, van Ewijk-Beneken Kolmer EW, Caliskan-Yassen N, et al. Lopinavir/ritonavir reduces lamotrigine plasma concentrations in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 159-68.
74. Hogeland GW, Swindells S, McNabb JC, Kashuba AD, Yee GC, Lindley CM. Lopinavir/ritonavir reduces bupropion plasma concentrations in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 69-75.
75. Finch CK, Chrisman CR, Baciewicz AM, Self TH. Rifampin and rifabutin drug interactions: An update. *Arch Intern Med* 2002; 162: 985-9.
76. de Jong BC, Israelski DM, Corbett EL, Small PM. Clinical management of tuberculosis in the context of HIV infection. *Annu Rev Med* 2004; 55: 283-301.
77. Aaron L, Saadoun D, Calatroni I, Launay O, Memain N, Vincent V, et al. Tuberculosis in HIV-infected patients: A comprehensive review. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 388-98.
78. Spradling P, Drociuk D, McLaughlin S, Lee LM, Peloquin CA, Gallicano K, et al. Drug-drug interactions in inmates treated for human immunodeficiency virus and Mycobacterium tuberculosis infection or disease: An institutional tuberculosis outbreak. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1106-12.
79. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 603-62.
80. Hamzeh FM, Benson C, Gerber J, Currier J, McCrea J, Deutsch P, et al. Steady-state pharmacokinetic interaction of modified-dose indinavir and rifabutin. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 159-69.
81. Kraft WK, McCrea JB, Winchell GA, Carides A, Lowry R, Woolf EJ, et al. Indinavir and rifabutin drug interactions in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 305-13.
82. Rolla VC, da Silva Vieira MA, Pereira Pinto D, Lourenço MC, de Jesus CS, Gonçalves Morgado M, et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of ritonavir 400 mg/saquinavir 400 mg twice daily plus rifampicin combined therapy in HIV patients with tuberculosis. *Clin Drug Investig* 2006; 26: 469-79.
83. Ribera E, Azuaje C, López RM, Domingo P, Curran A, Feijoo M, et al. Pharmacokinetic interaction between rifampicin and the once-daily combination of saquinavir and low-dose ritonavir in HIV-infected patients with tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 690-7.
84. Benator DA, Weiner MH, Burman WJ, Vernon AA, Zhao ZA, Khan AE, et al. Clinical evaluation of the nelfinavir-rifabutin interaction in patients with tuberculosis and human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 793-800.
85. Burger DM, Agarwala S, Child M, Been-Tiktak A, Wang Y, Bertz R. Effect of rifampicin on steady-state pharmacokinetics of atazanavir with ritonavir in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3336-42.
86. Polk RE, Brophy DF, Israel DS, Patron R, Sadler BM, Chittick GE, et al. Pharmacokinetic interaction between amprenavir and rifabutin or rifampin in healthy males. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 502-8.
87. la Porte CJ, Colbers EP, Bertz R, Voncken DS, Wikstrom K, Boeree MJ, et al. Pharmacokinetics of adjusted-dose lopinavir-ritonavir combined with rifampin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1553-60.
88. Borin MT, Chambers JH, Carel BJ, Gagnon S, Freimuth WW. Pharmacokinetic study of the interaction between rifampin and delavirdine mesylate. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61: 544-53.
89. Ribera E, Pou L, López RM, Crespo M, Falco V, Ocaña I, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28: 450-3.
90. Ramachandran G, Hemanthkumar AK, Rajasekaran S, Padmapriyadarsini C, Narendran G, Sukumar B, et al. Increasing nevirapine dose can overcome reduced bioavailability due to rifampicin coadministration. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42: 36-41.
91. Matteelli A, Regazzi M, Villani P, De Iaco G, Cusato M, Carvalho AC, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of efavirenz with and without the use of rifampicin in HIV-positive patients. *Curr HIV Res* 2007; 5: 349-53.
92. Manosuthi W, Sungkanuparph S, Thakkestian A, Vibhagool A, Kiertiburanakul S, Rattanasiri S, et al. Efavirenz levels and 24-week efficacy in HIV-infected patients with tuberculosis receiving highly active antiretroviral therapy and rifampicin. *AIDS* 2005; 19: 1481-6.
93. Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Sungkanuparph S, Ruxrungtham K, Vibhagool A, Rattanasiri S, et al. Efavirenz 600 mg/day versus efavirenz 800 mg/day in HIV-infected patients with tuberculosis receiving rifampicin: 48 weeks results. *AIDS* 2006; 20: 131-2.
94. Friedland G, Khoo S, Jack C, Laloo U. Administration of efavirenz (600 mg/day) with rifampicin results in highly variable levels but excellent clinical outcomes in patients treated for tuberculosis and

- HIV. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 1299-302.
95. Brennan-Benson P, Lyus R, Harrison T, Pakianathan M, Macallan D. Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in the treatment of HIV and tuberculosis: One size does not fit all. *AIDS* 2005; 19: 1541-3.
 96. Matteelli A, Regazzi M, Villani P, De Iaco G, Cusato M, Carvalho AC, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of efavirenz with and without the use of rifampicin in HIV-positive patients. *Curr HIV Res* 2007; 5: 349-53.
 97. Weiner M, Benator D, Peloquin CA, Burman W, Vernon A, Engle M, et al. Evaluation of the drug interaction between rifabutin and efavirenz in patients with HIV infection and tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1343-9.
 98. Lim ML, Min SS, Eron JJ, Bertz RJ, Robinson M, Gaedigk A, et al. Coadministration of lopinavir/ritonavir and phenytoin results in two-way drug interaction through cytochrome P-450 induction. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36: 1034-40.
 99. Romanelli F, Pomeroy C. Concurrent use of antiretrovirals and anti-convulsants in human immunodeficiency virus (HIV) seropositive patients. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 1433-9.
 100. Mullin P, Green G, Bakshi R. Special populations: The management of seizures in HIV-positive patients. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004; 4: 308-14.
 101. Zhou S, Chan E, Pan SQ, Huang M, Lee EJ. Pharmacokinetic interactions of drugs with St John's wort. *J Psychopharmacol* 2004; 18: 262-76.
 102. Izzo AA. Drug interactions with St. John's Wort (*Hypericum perforatum*): A review of the clinical evidence. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004; 42: 139-48.
 103. Lee LS, Andrade AS, Flexner C. Interactions between natural health products and antiretroviral drugs: Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1052-9.
 104. Tomilo DL, Smith PF, Ogundele AB, Difrancesco R, Berenson CS, Eberhardt E, et al. Inhibition of atazanavir oral absorption by lansoprazole gastric acid suppression in healthy volunteers. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 341-6.
 105. Ford SL, Wire MB, Lou Y, Baker KL, Stein DS. Effect of antacids and ranitidine on the single-dose pharmacokinetics of fosamprenavir. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 467-9.
 106. Damle BD, Mummaneni V, Kaul S, Knupp C. Lack of effect of simultaneously administered didanosine encapsulated enteric bead formulation (Videx EC) on oral absorption of indinavir, ketoconazole, or ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 385-91.
 107. Damle B, Hess H, Kaul S, Knupp C. Absence of clinically relevant drug interactions following simultaneous administration of didanosine-encapsulated, enteric-coated bead formulation with either itraconazole or fluconazole. *Biopharm Drug Dispos* 2002; 23: 59-66.
 108. la Porte C, Verweij-van Wissen C, van Ewijk N, Aarmoutse R, Koopmans P, Reiss P, et al. Pharmacokinetic interaction study of indinavir/ritonavir and the enteric-coated capsule formulation of didanosine in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 211-8.
 109. Kearney BP, Sayre JR, Flaherty JF, Chen SS, Kaul S, Cheng AK. Drug-drug and drug-food interactions between tenofovir disoproxil fumarate and didanosine. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 1360-7.
 110. Damle BD, Yan JH, Behr D, O'Mara E, Nichola P, Kaul S, et al. Effect of food on the oral bioavailability of didanosine from encapsulated enteric-coated beads. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 419-27.
 111. Izzedine H, Launay-Vacher V, Baumelou A, Deray G. Antiretroviral and immunosuppressive drug-drug interactions: An update. *Kidney Int* 2004; 66: 532-41.
 112. Penzak SR, Shen JM, Alfaro RM, Remaley AT, Natarajan V, Falloon J. Ritonavir decreases the nonrenal clearance of digoxin in healthy volunteers with known MDR1 genotypes. *Ther Drug Monit* 2004; 26: 322-30.
 113. Ding R, Tayrouz Y, Riedel KD, Burhenne J, Weiss J, Mikus G, et al. Substantial pharmacokinetic interaction between digoxin and ritonavir in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76: 73-84.
 114. Winston A, Back D, Fletcher R, Robinson L, Unsworth J, Tolowinska I, et al. Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of saquinavir-500 mg formulation with ritonavir in healthy male and female volunteers. *AIDS* 2006; 20: 1401-6.
 115. Kakuda TN, Falcon RW. Effect of food and ranitidine on saquinavir pharmacokinetics and gastric pH in healthy volunteers. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 1060-8.
 116. Amariles P. Food consumption, cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) presystemic inhibitors, and bioavailability of saquinavir. *Farm Hosp* 2007; 31: 68-70.
 117. Ray AS. Intracellular interactions between nucleos(t)ide inhibitors of HIV reverse transcriptase. *AIDS Rev* 2005; 7: 113-25.
 118. Hoggard PG, Sales SD, Phiboonbanakit D, Lloyd J, Maher BA, Khoo SH, et al. Influence of prior exposure to zidovudine on stavudine phosphorylation in vivo and ex vivo. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 577-82.
 119. Havlir DV, Tierney C, Friedland GH, Pollard RB, Smeaton L, Sommadossi JP, et al. In vivo antagonism with zidovudine plus stavudine combination therapy. *J Infect Dis* 2000; 182: 321-5.
 120. Becher F, Landman R, Mboup S, Kane CN, Canestri A, Liegeois F, et al. Monitoring of didanosine and stavudine intracellular triphosphorylated anabolite concentrations in HIV-infected patients. *AIDS* 2004; 18: 181-7.
 121. Boubaker K, Flepp M, Sudre P, Furrer H, Haensel A, Hirschel B, et al. Hyperlactatemia and antiretroviral therapy: The Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1931-7.
 122. Coghlan ME, Sommadossi JP, Jhala NC, Many WJ, Saag MS, Johnson VA. Symptomatic lactic acidosis in hospitalized antiretroviral-treated patients with human immunodeficiency virus infection: A report of 12 cases. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1914-21.
 123. Catanzaro LM, Slish JC, DiCenzo R, Morse G. Drug interactions with antiretrovirals. *Curr Infect Dis Rep* 2004; 1: 89-96.
 124. Dalakas MC, Semino-Mora C, Leon-Monzon M. Mitochondrial alterations with mitochondrial DNA depletion in the nerves of AIDS patients with peripheral neuropathy induced by 2'3'dideoxycytidine (ddC). *Lab Invest* 2001; 81: 1537-44.
 125. Simpson DM, Tagliati M. Nucleoside analogue associated peripheral neuropathy in human immunodeficiency virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 9: 153-61.
 126. Dagan T, Sable C, Bray J, Gerschenson M. Mitochondrial dysfunction and antiretroviral nucleoside analogue toxicities: What is the evidence? *Mitochondrion* 2002; 1: 397-412.
 127. Petit F, Fromenty B, Owen A, Estaquier J. Mitochondria are sensors for HIV drugs. *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26: 258-64.
 128. Hochster H, Dieterich D, Bozzette S, Reichman RC, Connor JD, Liebes L, et al. Toxicity of combined ganciclovir and zidovudine for cytomegalovirus disease associated with AIDS. *An AIDS Clinical Trials Group Study. Ann Intern Med* 1990; 113: 111-7.
 129. Fleischer R, Boxwell D, Sherman KE. Nucleoside analogues and mitochondrial toxicity. *Clin Infect Dis* 2004; 38: e79-80.
 130. Perronne C. Antiviral hepatitis and antiretroviral drug interactions. *J Hepatol* 2006; 44 (Supl. 1): S119-25.
 131. Steele M, Burk R, DesPrez R. Toxic hepatitis with isoniazide and rifampin: A meta-analysis. *Chest* 1991; 99: 465-71.
 132. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1472-7.
 133. Shriner K, Goetz MB. Severe hepatotoxicity in a patient receiving both acetaminophen and zidovudine. *Am J Med* 1992; 93: 94-6.
 134. Fisher MA, Talbot GH, Maislin G, McKeon BP, Tynan KP, Strom BL. Risk factors for amphotericin B-associated nephrotoxicity. *Am J Med* 1989; 87: 547-52.
 135. Antiviral briefs: Pregnancy category change for efavirenz. *AIDS Patient Care STDS* 2005; 19: 413.
 136. Amariles P, Lacampa P, Sáez-Benito L. Dosage adjustments for hepatic dysfunction. *Am J Health-System Pharm* 2008; 65 (in press).
 137. Kiang TK, Ensom MH, Chang TK. UDP-glucuronosyltransferases and clinical drug-drug interactions. *Pharmacol Ther* 2005; 106: 97-132.
 138. Gallicano KD, Sahai J, Shukla VK, Seguin I, Pakuts A, Kwok D, et al. Induction of zidovudine glucuronidation and amination pathways by rifampicin in HIV-infected patients. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 168-79.
 139. Martinez E, Milinkovic A, de Lazzari E, Ravasi G, Blanco JL, Larrousse M, et al. Pancreatic toxic effects associated with co-administration of didanosine and tenofovir in HIV-infected adults. *Lancet* 2004; 364: 65-7.

140. Ray A, Olson L, Fridland A. Role of purine nucleoside phosphorylase in interactions between 2',3'-dideoxyinosine and allopurinol, ganciclovir, or tenofovir. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1089-95.
141. Antoniou T, Park-Wyllie LY, Tseng AL. Tenofovir: A nucleotide analog for the management of human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 29-43.
142. Guo Y, Fung HB. Fatal lactic acidosis associated with coadministration of didanosine and tenofovir disoproxil fumarate. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 1089-94.
143. Masía M, Gutiérrez F, Padilla S, Ramos JM, Pascual J. Severe toxicity associated with the combination of tenofovir and didanosine: Case report and review. *Int J STD AIDS* 2005; 16: 646-8.
144. Tseng AL, Salit IE. CD4+ cell count decline despite HIV suppression: A probable didanosine-valganciclovir interaction. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 512-7.
145. Barreiro P, Soriano V. Suboptimal CD4 gains in HIV-infected patients receiving didanosine plus tenofovir. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 806-9.
146. Anderson PL, Kakuda TN. Comment on: Suboptimal CD4 gains in HIV-infected patients receiving didanosine plus tenofovir. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 220-1.
147. Taburet AM, Piketty C, Chazallon C, Vincent I, Gerard L, Calvez V, et al. Interactions between atazanavir-ritonavir and tenofovir in heavily pretreated human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 2091-6.
148. Boffito M, Pozniak A, Kearney BP, Higgs C, Mathias A, Zhong L, et al. Lack of pharmacokinetic drug interaction between tenofovir disoproxil fumarate and nelfinavir mesylate. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4386-9.
149. Droste JA, Kearney BP, Hekster YA, Burger DM. Assessment of drug-drug interactions between tenofovir disoproxil fumarate and the nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors nevirapine and efavirenz in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41: 37-43.
150. Droste JA, Verweij-van Wissen CP, Kearney BP, Buffels R, Vanhorrssen PJ, Hekster YA, et al. Pharmacokinetic study of tenofovir disoproxil fumarate combined with rifampin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 680-4.
151. Heck AM, DeWitt BA, Lukes AL. Potential interactions between alternative therapies and warfarin. *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57: 1221-7.
152. Amsay NA, Kenny MW, Davies G, Patel JP. Complimentary and alternative medicine use among patients starting warfarin. *Br J Haematol* 2005; 130: 777-80.
153. Lin JH, Yamazaki M. Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics: Clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 59-98.
154. Lin JH. Drug-drug interaction mediated by inhibition and induction of P-glycoprotein. *Adv Drug Deliv Rev* 2003; 55: 53-81.
155. Khaliq Y, Gallicano K, Venance S, Kravcik S, Cameron DW. Effect of ketoconazole on ritonavir and saquinavir concentrations in plasma and cerebrospinal fluid from patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 637-46.
156. Oette M, Kurowski M, Feldt T, Kroidl A, Sagir A, Vogt C, et al. Impact of rosiglitazone treatment on the bioavailability of antiretroviral compounds in HIV-positive patients. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 416-9.
157. Fellay J, Marzolini C, Decosterd L, Golay KP, Baumann P, Buclin T, et al. Variations of CYP3A activity induced by antiretroviral treatment in HIV-1 infected patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 60: 865-73.
158. Mouly S, Rizzo-Padoin N, Simoneau G, Verstuyft C, Aymard G, Salvat C, et al. Effect of widely used combinations of antiretroviral therapy on liver CYP3A4 activity in HIV-infected patients. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62: 200-9.
159. Hulgán T, Sterling TR, Daugherty J, Arbogast PG, Raffanti S, Ray W. Prescribing of contraindicated protease inhibitor and statin combinations among HIV-infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38: 277-82.